

Aus der Universitäts-Nervenlinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. H. Jacob

ÜBER EINE STOFFWECHSELERKRANKUNG MIT
NEURALER MUSKELATROPHIE, CONGENTALER
KATARAKT, HAUTVERÄNDERUNGEN, SKELETDEFORMITÄTEN
UND PSYCHISCHEN AUFFÄLLIGKEITEN
- BEOBACHTUNG AN ZWEI SCHWESTERN -

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

DOROTHEA HEROLD
aus Luckenwalde

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Universitäts-Nervenlinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. H. Jacob

ÜBER EINE STOFFWECHSELERKRANKUNG MIT
NEURALER MUSKELATROPHIE, CONGENTALER
KATARAKT, HAUTVERÄNDERUNGEN, SKELETDEFORMITÄTEN
UND PSYCHISCHEN AUFFÄLLIGKEITEN

- BEOBACHTUNG AN ZWEI SCHWESTERN -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

DOROTHEA HEROLD

aus Luckenwalde

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 26.9.1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. H. Solcher
Correferent: Prof. Dr. H. Jacob

Inhaltsverzeichnis

- I. E I N L E I T U N G
- II. K A S U I S T I K
 1. F a m i l i e n a n a m n e s e
 2. A n a m n e s e G. E.
 3. A n a m n e s e M. E.
- III. E R G E B N I S S E
 - A. K L I N I S C H E B E F U N D E B E I G. E.
 1. E r s c h e i n u n g s b i l d
 2. N e u r o l o g i s c h e B e f u n d e
 - a) H i r n n e r v e n
 - b) R e f l e x e
 - c) P a r e s e n
 - d) A t r o p h i e n
 - e) S e n s i b i l i t ä t
 - f) T o n u s
 - g) K o o r d i n a t i o n
 3. A p p a r a t i v e U n t e r s u c h u n g e n
 - a) R ö n t g e n - S c h ä d e l
 - b) P n e u m e n c e p h a l o g r a m m
 - c) L i q u o r r a u m s z i n t i g r a m m
 - d) E l e k t r o e n c e p h a l o g r a m m e
 4. S p e z i e l l e B e f u n d e a n d e r e r F a c h g e b i e t e
 - a) O r t h o p ä d i s c h e B e f u n d e
 - b) D e r m a t o l o g i s c h e B e f u n d e
 - c) O p h t h a l m o l o g i s c h e B e f u n d e
 - d) H N O - ä r z t l i c h e B e f u n d e
 - e) I n t e r n i s t i s c h e B e f u n d e
 5. L a b o r w e r t e

B. KLINISCHE BEFUNDE BEI M.E.

1. Erscheinungsbild

2. Neurologische Befunde

a) Hirnnerven

b) Reflexe

c) Paresen

d) Atrophien

e) Sensibilität

f) Tonus

g) Koordination

3. Apparative Untersuchungen

a) Röntgen-Schädel

b) Liquorraumszintigramm

c) Elektroencephalogramm

4. Spezielle Befunde anderer Fachgebiete

a) Orthopädische Befunde

b) Dermatologische Befunde

c) Ophthalmologische Befunde

d) HNO-ärztliche Befunde

e) Internistische Befunde

5. Laborwerte

C. ELEKTROMYOGRAPHISCHE BEFUNDE

1. Myographische Befunde

2. Neurographische Befunde

D. BIOPTISCHE BEFUNDE

1. Histologisch-histochemische Befunde

2. Elektronenmikroskopische Befunde

a) N. suralis (G.E.)

b) Muskelbiopsien

III. DISKUSSION

A. VERERBUNGSMODUS

B. KLINISCHES BILD

1. Neurologische Symptome
2. Psychische Symptome
3. Skeletveränderungen
4. Hautsymptome
5. Augensymptome
6. Ohrensymptome

C. DIFFERENTIALDIAGNOSE

1. Neurale Muskelatrophie
CHARCOT - MARIE - TOOTH
2. Progressive hypertrophische Neuritis
DEJERINE - SOTTAS
3. FRIEDREICH'SCHE Ataxie
4. Dystasia areflexiva hereditaria
(ROUSSY - LEVY - Syndrom)
5. Andere hereditäre Erkrankungen
6. Stoffwechselkrankheiten
 - a) α - β -Lipoproteinämie (BASSEN-KORNZWEIG-Syndrom)
 - b) Heredopathia atactica polyneuritiformis (REFSUM-Syndrom)
7. Dermatologische Erkrankungen
 - a) Sklerodermie
 - b) WERNER-Syndrom

D. BESPRECHUNG DER ELEKTROMYOGRAPHISCHEN BEFUNDE

1. Kombination "neurogener" und "myopathischer" Merkmale im EMG
2. Verbindung zu histopathologischen Befunden

E. BIOPTISCHE BEFUNDE

1. Histologisch-histochemische Befunde am Muskel
2. Mitochondrienveränderungen im Skelettmuskel

IV. ZUSAMMENFASSUNG

I. EINLEITUNG

Kombinationen erblicher Mißbildungen des Nervensystems, der Augen, des Skelets und der Haut sind in einer Vielzahl bekannt.

Als Beispiele seien lediglich aufgeführt: Das ALSTRÖM-HALLGREN-Syndrom (Retinitis pigmentosa, kongenitale Taubheit, vestibulo-cerebellare Ataxie), das SJÖGREN-LARSSON-Syndrom (Ichthyosis congenita, spastische Diplegie, Oligophrenie) und das MARINESCO-SJÖGREN-GARLAND-Syndrom (Katarakt, spino-cerebellare Ataxie, Dyskranie etc.).

Bei einem geringen Teil dieser rezessiven Erblichen konnten Stoffwechselstörungen aufgedeckt werden, wie z.B. bei der Heredopathia atactica polyneuritiformis (REFSUM) eine Phytansäureabbaustörung und bei der A- β -Lipoproteinämie (BASSEN-KORNZWEIG) eine Enzymopathie mit vollständigem Fehlen der β -Lipoproteinfraktionen im Serum.

Stoffwechseldefekte ("inborn errors of metabolism") werden auch als Ursache für andere rezessive Erblichen mit polyphäner Symptomatik vermutet.

Die neurale Muskelatrophie (nM), die hier besonders interessiert, wird den kombinierten Systematrophien zugeordnet, da ihr klinisches und neuropathologisches Bild teilweise große Ähnlichkeit hat mit anderen De-

generationsprozessen, wie der hypertrophischen Neuritis DEJERINE-SOTTAS oder der spinocerebellaren Ataxie FRIEDREICH.

Kombinationsformen mit hoher Variationsbreite individueller Manifestationsmöglichkeiten ergeben sich durch Überschneidung verschiedener Symptomenkreise. Das legte die Vermutung nahe, daß die nM keine selbständige Erkrankungsform darstellt, sondern als Syndrom einer übergeordneten, noch ätiologisch ungeklärten Krankheitseinheit anzusehen ist.

Im Vordergrund des klinischen Bildes der nM stehen distal betonte Myatrophien und peronäale Paresen.

Was die Heredität betrifft, so sind unterschiedliche Vererbungsmodi, aber auch sporadisches Vorkommen möglich.

Histologisch können in der Muskulatur neben eindeutig neurogenen auch myopathische Veränderungen nachweisbar sein. Es fragt sich deshalb, inwieweit die Atrophien alleinige Folge des chronischen Denervierungsprozesses sind, oder ob eine primäre Mitbeteiligung der Skelettmuskulatur angenommen werden kann.

Diese Beobachtung an zwei Schwestern stellt eine Kombinationsform dar, wie sie in dieser Reichhaltigkeit bisher noch nicht bekannt geworden ist.

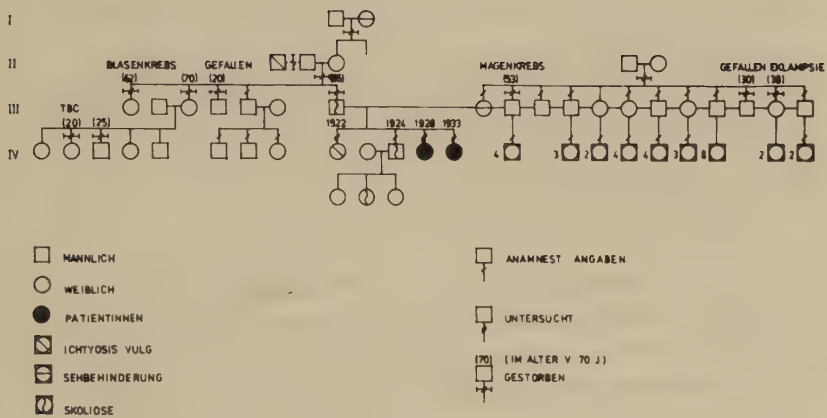


Abb. 1: Stammbaum der Familie E.

II. K A S U I S T I K

1. F a m i l i e n a n a m n e s e

(Stammbaum siehe Abb. 1)

Die Großmutter des Vaters soll über nur schwache Sehkraften verfügt haben.

Der Vater starb an Herzversagen im Alter von 66 Jahren, er soll eine leichte Wirbelsäulenskoliose gehabt haben.

Die 1896 geborene Mutter ist die älteste von 12 Geschwistern, von denen drei gestorben sind. Sie leidet an Strabismus und Schwachsichtigkeit des linken Auges und wird jetzt als "verkalkt, starrsinnig, reizbar und vergeßlich" geschildert.

Die noch lebenden Geschwister der Mutter und deren zahlreiche Kinder sollen gesund sein.

Eine Blutsverwandtschaft der Eltern ist nicht nachgewiesen.

Von den beiden älteren Geschwistern der untersuchten Patientinnen leidet die 1922 geborene Schwester an Lungentuberkulose und Asthma und hat eine leichte Form der Ichthyosis vulgaris, die ebenfalls ein Onkel des Vaters gehabt haben soll.

Der 1924 geborene Bruder und eines seiner drei Kinder haben eine leichte Wirbelsäulenskoliose.

Die 1928 geborene M. E. ist das dritte Kind, zur Zeit ihrer Geburt war die Mutter 32 Jahre alt.

Bei der Geburt von G. E., der jüngsten Tochter, war sie 37 Jahre alt.

Die Mutter hatte keine Fehlgeburten, und der Schwangerschafts-, Geburts- und Wochenbettverlauf bei ihren vier Geburten war unauffällig. Soweit bekannt, war sie während der Graviditäten keinen Infektionen, keiner Bestrahlung und keiner medikamentösen Therapie ausgesetzt.

2. A n a m n e s e G. E.

Die 1933 geborene Patientin kam mit einer kongenitalen Katarakt beiderseits auf die Welt, die im ersten Lebensjahr operiert wurde. Frühzeitig kam es zu einem Nystagmus und Strabismus. G.E. verfügt mit Starbrille über einen ausreichenden Sehrest.

1941 kam es nach einer Diphtherie zu einer toxischen Herzmuskelschädigung.

Im 10. Lebensjahr fiel eine Gangstörung auf, G.E. knickte in beiden Knöcheln um und stellte die Füße einwärts. Es hatten sich X-Beine und Ballenhohlfüße entwickelt, außerdem eine Neigung zur Schwielenbildung, besonders an den Fußsohlen.

Die Haut, besonders im Bereich der distalen Extremitäten, war schon immer rauh und trocken. Wegen eines Steifheitsgefühls im Bereich der Hände war G.E. ungeschickt, z.B. beim Zuknöpfen, Schleifebinden und Aufheben von kleinen Gegenständen.

Eine Gefühlsstörung der Finger wurde erstmalig mit 13 Jahren bemerkt, als G.E. wegen ihrer Sehschwäche in eine Blindenschule eingeschult wurde. Sie erlernte nie, die Blindenschrift zu t a s t e n , konnte sie aber lesen.

Mit 12 Jahren trat die Menarche ein, der Zyklus ist seitdem regelmäßig.

Nach erfolgreichem Volksschulabschluß wurde G.E. in einer Blindendruckerei als Punziererin ausgebildet; sie bediente eine Maschine zur Übersetzung von Normal- in Blindenschrift mit der rechten Hand. Bei der Arbeit war sie fleißig, zuverlässig und ehrgeizig und übte diese Tätigkeit bei nur leichter Verstärkung der Krankheitssymptome aus, bis es 38-jährig erstmals zu einer durch dysphagische Störungen eingeleiteten depressiven Verstimmung über mehrere Monate kam, aus der sich allmählich ein paranoid-halluzinatorisches Bild entwickelte. Schließlich kam es unter Fieberanstieg und Bewußtseinstörung zu agitiert-deliranten Zuständen mit leibhaften, organisch wirkenden, produktiven Inhalten (optische und akustische Halluzinationen), später zu einem mehr stuporösen Bild. Es wurde die Diagnose "progressive Sklerodermie mit visceraler Beteiligung" gestellt. Nach insgesamt dreimonatiger Dauer der produktiven Symptome klang die Psychose ab, zunächst über ein amnestisches Syndrom, dann über ein subeuphorisches Zustandsbild mit Antriebssteigerung, relativer Enthemmtheit, gehobener Stimmungslage und Kritiklosigkeit, Heißhunger und Durstzuständen. Danach waren die Gedächtnisleistungen wieder ungestört; im Verbalteil des HAWIE erreichte G.E. einen durchschnittlichen IQ von 97.

3. A n a m n e s e M. E.

Die Patientin M. E. wurde 1928 komplikationslos geboren, kongenitale Katarakt beiderseits wurden im dritten Lebensmonat operiert. Die Sehleistung entspricht jetzt der ihrer Schwester G.E., ebenso wie bei dieser entwickelte sich ein Nystagmus und Strabismus.

Nach kurzaufeinanderfolgender Masern- und Varicellen-
erkrankung im 6. Lebensjahr kam es zu beiderseitiger
Schwerhörigkeit.

Die Haut war schon immer trocken, leicht schuppig
und rau.

Ab 6. Lebensjahr wurde eine Gangstörung mit Ausbildung
von Klumpfüßen bemerkt, die 1935 und 1957 operiert
wurden.

Die Menarche trat im 12. Lebensjahr ein, und der
Zyklus war seitdem regelmäßig.

M.E. besuchte die Blindenschule, erlernte die Blinden-
schrift tasten und nach Schulabschluß Rundstricken und
Weben.

Im Gegensatz zu ihrer Schwester G.E., die sozial gut
in einem Blindenheim eingepaßt ist, lebt M.E. seither
zusammen mit ihrer Mutter, zu der das Verhältnis ge-
spannt ist.

Psychotische Episoden traten bei M.E. bisher nicht auf.
Ihre Intelligenz ist durchschnittlich, ihre Kontakt-
möglichkeiten sind durch Seh- und Hörbehinderung ein-
geschränkt. Sie ist wenig kooperativ und zeigt in-
fantile Verhaltensweisen mit demonstrativen Tendenzen.



Abb. 2:
links M.E., rechts G.E.



Abb. 3:
links M.E., rechts G.E.

III. E R G E B N I S S E

A. KLINISCHE BEFUNDE BEI G. E.

1. E r s c h e i n u n g s b i l d

(Abb. 2, 3, 4, 6)

Größe 158 cm, Gewicht 55 kg.

Leichte Kopfschiefhaltung nach rechts. Gesicht glatt und faltenlos. An den Augen Aphakie beiderseits bei Zustand nach Staroperation, Heterochromie der Iris, Strabismus, Nystagmus.

Multiple Skeletdeformitäten: Trichterbrust bei flachem Thorax und Rundrücken, vermehrte LWS-Lordose und -Skoliose, Ballenhohlfuß mit Hammer- und Krallenzehen, Genu valgum beiderseits und linksseitige Beinverkürzung.

Hände hypoplastisch mit zugespitzten Fingerendgliedern und Beugekontrakturen, Haut und Hände verhärtet, glatt und atrophisch. Haut der Arme und Unterschenkel blaß, feinschuppig, stellenweise hyperkeratotisch, stellenweise dünn und atrophisch. Schwierige Hyperkeratosen an beiden Füßen.

2. N e u r o l o g i s c h e r B e f u n d

a) Hirnnerven

Strabismus divergens concomitans, führendes Auge wechselt. Pupille bei Zustand nach Kataraktoperation beiderseits verzogen und entrundet, links prompte Lichtreaktion, rechts durch narbige Verwachsungen nur schwache Lichtreaktion. Konvergenzreaktion bei-



Abb. 4: zu G.E.

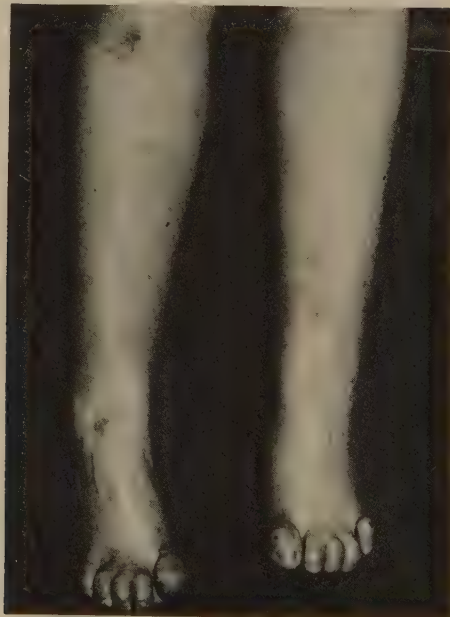


Abb. 5: zu M.E.

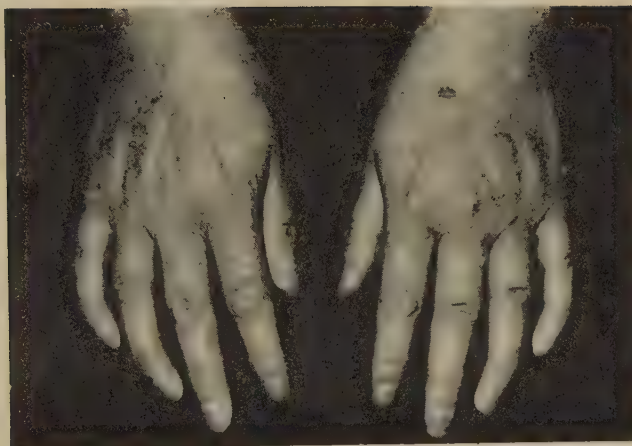


Abb. 6: zu G.E.



Abb. 7: zu M.E.

derseits nicht möglich. Irregulärer grober Rucknystagmus, der in Abduktion feinschlägiger wird und eine vertikale Komponente zeigt, in Adduktion mittelschlägig ist. Motilitätsmäßig geringe Internusschwäche links. Willkürinnervation der Gesichtsmuskulatur abgeschwächt bei Straffheit der Gesichtshaut, mimisch bessere Innervation möglich.

b) Reflexe

Muskeleigenreflexe nicht auslösbar, cutane BDR lebhaft und seitengleich. Keine Pyramidenbahnzeichen.

c) Paresen

An den unteren Extremitäten nach distal zunehmende Paresen, die in besonderem Maße die kleinen Fußmuskeln und die peronäale Muskulatur betreffen. Im Bereich der Oberschenkel ist die grobe Kraft nur diskret herabgesetzt; an beiden Armen sind distal betonte leichte Paresen nachweisbar, während die Schultermuskulatur klinisch unauffällig wirkt.

d) Atrophien

Symmetrische, mittelgradig ausgeprägte Muskelatrophien im Bereich beider Hände, ausgeprägtere Muskelatrophien an beiden Füßen und an den Unterschenkeln, betont im distalen Drittel.

e) Sensibilität

Herabsetzung bis Aufhebung der Wahrnehmung für Oberflächenberührung-, Schmerz-, Druck- und Kalt-Warm-Unterscheidung handschuhförmig bis zum distalen Unterarmdrittel, an den Beinen distal betont, in schwächerer Ausprägung auch am Rumpf. Epikritische Sensibilität aufgehoben. Vibrationsempfinden distal abgeschwächt, Lage- und Bewegungsgefühl distal leicht herabgesetzt, Stereognosie intakt.

Druckschmerzhaftigkeit der peripheren Nervenstämme, aber keine Verdickung peripherer Nerven tastbar.

f) Tonus

Distal eher schlaff, proximal normoton.

g) Koordination

FNV beiderseits sicher, KHV leicht ataktisch. Brady-diadochokinese beiderseits, Sprache artikuliert. Gang unsicher, breitspurig mit nach innen gerichteten Füßen (modifizierter Steppergang). Keine eindeutig cerebellaren Symptome.

3. Apparative Untersuchungen

a) Röntgen - Schädel

Am Schädel außer einer mäßigen Asymmetrie keine Besonderheiten.

b) Pneumencephalogramm

Leichte Erweiterung beider Vorderhornhauptteile und geringe Vergrößerung der Subarachnoidalfüllung über beiden Hemisphären als Hinweis auf eine leichte innere und äußere Atrophie.

c) Liquorraumszintigramm

Regelrechte Liquorzirkulationsverhältnisse.

d) Elektroencephalogramme

(6 Untersuchungen einschließlich Fotostimulations-EEG)

Innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegende Grundaktivität. Diskreter temporaler Linkshinweis in Form einer fokalen unregelmäßigen paroxysmalen Ver-

langsamung. Teils linksbetonte, teils nicht seitendifferente θ - und θ - δ -Paroxysmen, leichte unspezifische Abnormität. Bei einigen Ableitungen relativ gering ausgeprägte hypersynchrone EEG-Veränderungen in Form rudimentärer irregulärer spike-wave-Komplexe. Ätiologisch vieldeutiger Befund, der Ausdruck einer erhöhten cerebralen Anfallsbereitschaft sein kann, aber auch bei klinisch Nichtanfallskranken nicht selten vorkommt.

4. S p e z i e l l e B e f u n d e a n d e r e r F a c h g e b i e t e

a) Orthopädischer Befund

(Orthopädische Universitäts-Klinik Marburg -
Direktor: Professor Dr. Exner)

Kontrakter Ballen-Hohlfuß beiderseits mit weitgehend kontrakten Hammer- und Krallenzehen (II-V) mit Strecksehnenverkürzung. Sprunggelenks- und Fußwurzelarthrosen, X-Knie mit Streckdefizit, Coxarthrose beiderseits, linksseitige Beinverkürzung (2 cm). Tripelskoliose und Rundrücken, Trichterbrust, Harrenstein'sche Deformität rechts, partielle Schultersteife links.

Röntgenologische Skeletveränderungen:

Wirbelsäule:

An der HWS verstärkte cervikale Lordosierung und mit den hyperplastischen Querfortsätzen des 7. HWK verschmolzene kleine Halsrippen, im Bereich der BWS/LWS stärkere thorakolumbale Fehlhaltung in Form einer S-förmigen Skoliose und verstärkten Kyphosierung bei initialer Spondylose, an der LWS der Befund einer ausgeprägten linkskonvexen Torsionsskoliose.

Thorax:

Im unteren Anteil sehr flacher Thorax mit deutlicher Trichterbrustbildung und leichter Verstärkung der Rippenknorpelverkalkung.

Becken:

Geringe coxarthrotische und ilio-sacralgelenkarthrotische Veränderungen.

Hand- und Fußskelet:

Osteoporose, Akroosteolysen im Bereich der Nagelendphalangen der Zehen und Hypoplasie des Handskelets mit stärkerer Verkürzung der Mittel- und Endphalangen und Zuspitzung der Nagelphalangen. Ausgeprägter Hohlfuß, Pes adductus sowie links stärker als rechts ausgeprägte Hallux-malleus-Bildung mit Krallenstellung der Zehen.

b) Dermatologischer Befund

(Universitäts-Hautklinik Marburg - Direktor:

Professor Dr. Friederich)

Leichte Form einer Ichthyosis vulgaris, besonders deutlich an den Unterschenkelstreckseiten. Akrosklerotische Veränderungen im Bereich beider Hände.

Histologisch an zweizeitig entnommenen Hautbiopsien - einmal aus der Wade, dann aus dem Handrücken - kein Hinweis für Sklerodermie.

c) Ophthalmologischer Befund

(Universitäts-Augenklinik Marburg - Direktor:

Professor Dr. Straub)

Visus mit Korrektur rechts 0,1, links 0,05. Irisheterochromie. Beiderseits operative Aphakie bei Zustand nach extrakapsulärer Katarakt-Extraktion mit Nachstarresten, wobei von diesen Linsenresten nicht auf die Art der ursprünglichen Linsentrübung geschlossen werden kann. Beiderseitiger kongenitaler okulärer grobschlägiger Rucknystagmus mit ruhigster Phase in beiderseitiger Abduktion bei Divergenzstellung von -14° .

Am Augenhintergrund deutliche Netzhaderhautgefäßsklerose begrenzt auf den hinteren Pol.

Leichte konzentrische Gesichtsfeldeinengung für große und mittlere Reizmarken beiderseits, erklärt durch eine geringe Optikusatrophie bei leichter temporaler Papillenabblassung. Kein Anhalt für Retinitis pigmentosa, weder klinisch, ophthalmoskopisch noch elektroretinographisch.

d) HNO-ärztlicher Befund

(Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Marburg -
Direktor: Professor Dr. Berendes)

HNO-Spiegelbefund unauffällig. Normaler Hörkurvenverlauf beiderseits im Audiogramm. Stenvers-Aufnahmen o.B. Elektro-Nystagmogramm: Blickfolge gestört, Optokinetik aufgehoben, rotatorisch keine klare Reaktion infolge Störung der brechenden Augenmedien. Warmspülung spricht für Erregbarkeit beider Labyrinth ohne Zeichen einer Seitenbetonung.

e) Internistischer Befund

(Medizinische Universitäts-Poliklinik Marburg -
Direktor: Professor Dr. Klaus)

Frenulum verkürzt und sklerosiert. Gut schluckverschiebliche, derbe, linksbetonte Struma colli.

Abdomen über Thoraxniveau, Leber 2 QF unter dem rechten Rippenbogen.

Herz-Kreislaufverhältnisse unauffällig.

Kein Anhalt für funktionelle Durchblutungsstörung:

Beim Abkühlungsversuch der Hände keine Farbänderung, keine Paraesthesien, keine Schmerzauslösung.

Röntgen:

Auf der Thoraxaufnahme Verdacht auf Perikardialadhäsion links, sonst unauffälliger Herz-Lungenbefund ohne Fibrose-Zeichen.

Ösophagogramm mit regelrechter Ösophagus-Passage, parallelem Schleimhautrelief, keine Wandstarre.

Normale Magen-Darm-Passage.

Regelrechtes Infusions- und Kompressionsurogramm.

Ösophagusdruckmessung: Kräftige propulsive Ösophaguskontraktionen. Kein Anhalt für Ösophagusbeteiligung z.B. im Rahmen einer Sklerodermie.

EKG: Indifferenz- bis Steiltyp. Mäßiggradige, nicht sicher pathologische Kammerendteilveränderungen diaphragmal und linkspräcordial.

5. Laborwerte

BSG 5/14, Blutbild unauffällig. Serumenzymaktivitäten (GOT, GPT, Aldolase, CPK) nicht erhöht. Serum-Immun- und Elektrophorese unauffällig. LE-Faktor und -Zellen negativ. Kälteagglutinine nicht erhöht.

Elektrolyte im Blut und Urin im Normbereich.

Vitamin-B-12-Resorptionstest (nach SCHILLING) und T4-Test o.B.

Kein pathologischer Ausfall der Glukose-Belastungstests.

Rheuma- und Toxoplasmose-Serologie negativ.

Plasmocortisolwerte und Befund des ACTH-Tests im Normbereich.

Liquor:

Gesamt-Eiweiß 17 mg% (Albumine 14, Globuline 3 mg%).

Zellen: 3/3 Lymphocyten.

Luesspezifische Reaktionen in Liquor und Blut negativ.

Unauffälliges Chromosomogramm.

β-Lipoproteine im Serum positiv, Lipidstatus unauffällig.

Phytansäure nicht erhöht.

B. KLINISCHE BEFUNDE BEI M. E.

1. Erscheinungsbild

(Abb. 2, 3, 5, 7)

Größe 154 cm, Gewicht 44 kg.

Kopfschiefhaltung nach rechts. Aphakie, Strabismus und Nystagmus.

Angedeutete Trichterbrust, teilfixierter Rundrücken, S-Skoliose. Genu valgum beiderseits, Klauen-Hohlfüße mit Hallux malleus und Krallenstellung der Zehen, Schwielenbildung über den Zehen und plantar, Hyperkeratosen unter beiden Knien.

Diskrete feinlamelläre Schuppung der Haut an den Streckseiten der Extremitäten unter Aussparung der großen Beugen und am Bauch. Cutis marmorata der Unterschenkel mit blaßlivider Verfärbung.

Finger hypoplastisch mit Zuspitzung der Enden.

2. Neurologische Befunde

a) Hirnnerven

Strabismus convergens concomitans. Aphakie beiderseits, Pupillen entrundet, eng, schwache Lichtreaktion. Fehlende Konvergenzreaktion. Unregelmäßiger, mittel- bis grobschlägiger Rucknystagmus. Mittelgradige Schwerhörigkeit beiderseits.

b) Reflexe

Muskeleigenreflexe nicht auslösbar bis auf die Adduktorenreflexe und den Radiusperiostreflex links, die sehr schwach auszulösen sind. Cutane und tiefe BDR

beiderseits vorhanden. Mayer und Léri seitengleich positiv. Keine positiven Pyramidenbahnzeichen.

c) Paresen

Plantarflexion der Zehen nicht möglich, angedeutete Dorsalflexion. Fußheber mehr als Fußsenker beiderseits leicht paretisch. Grobe Kraft im weiteren an den unteren Extremitäten sowie im Bereich der Hände, der Arme, des Schultergürtels und des Rumpfes nicht eingeschränkt.

d) Atrophien

Sichtbare Muskelatrophien nur im Bereich der kleinen Fußmuskeln (besonders Mm. ext. digit. brev.), im distalen Unterschenkelbereich unter trophisch-ödematösen, akrocyanotischen Hautveränderungen verborgen.

e) Sensibilität

Paraesthesien in Form von Kribbeln in den Knien und Fingern. An beiden Beinen symmetrisch nach distal zunehmende Hypaesthesia und vermindertes Kalt-Warm-Unterscheidungsvermögen. Im gleichen Bereich Hyperalgesie bei Summation von Schmerzreizen und bei Überschreitung einer bestimmten Reizschwelle mit Verzögerung der Schmerzleitung. An beiden Unterschenkeln herabgesetztes, an den Füßen aufgehobenes epikritisches Empfinden. Vibrations- und Lageempfinden distal an den Füßen abgeschwächt. Stereognosie und Sensibilität in den übrigen Bereichen intakt. Verdickte Nervenstämmen nicht tastbar.

f) Tonus

Im Fuß- und Unterschenkelbereich Hypotonie.

g) Koordination

FNV beiderseits ausreichend sicher, KHV beiderseits leicht ataktisch. Bradydiadochokinese beiderseits. Sprache im Sinne einer Schwerhörigensprache verändert, keine Dysarthrie. Gang unsicher, etwas stampfend und nur mit orthopädischem Schuhwerk möglich.

3. A p p a r a t i v e U n t e r s u c h u n g e n

a) Röntgen - Schädel

Am Schädel partielle Pneumatisationshemmung im rechten Felsenbein-Mastoid-Bereich und im Vergleich zu links kleiner ausgebildeter Warzenfortsatz, sonst Schädel o.B.

b) Liquorraumszintigramm

Normale Liquorstromverhältnisse.

c) Elektroencephalogramm

Niedrig gespannt und unregelmäßig, Normvariante.

4. S p e z i e l l e B e f u n d e a n d e r e r
F a c h g e b i e t e

a) Orthopädischer Befund

(Orthopädische Universitäts-Klinik Marburg -
Direktor: Professor Dr. Exner)

Klauen-Hohlfüße mit Hallux malleus und Krallenstellung der Zehen sowie Verkürzung der Extensorensehnen. Arthrotische Veränderungen bei Zustand nach Verlagerung des M. tibialis anterior auf den lateralen Fußrand beiderseits. Genua valga. Beginnende Coxarthrose rechts. Teilfixierter Rundrücken mit S-Skoliose. Angedeutete Trichterbrust im caudalen Bereich.

Röntgenologische Skeletveränderungen:

Wirbelsäule:

An der Wirbelsäule im Bereich der HWS von HWK 1 - 4 verminderte Lordosierung, unterhalb davon Streckhaltung, mit hyperplastischen Querfortsätzen des 7. HWK verschmolzene kleine Halsrippen beiderseits und initiale osteochondrotische Veränderungen, im Bereich der BWS leichte S-förmige Skoliose und gering vermehrte Kyphosierung bei initialer Spondylose, an der LWS leichte lumbale Fehlhaltung in Form einer linkskonvexen Torsionsskoliose und verminderte Lordosierung bei initialer Spondylose.

Thorax:

Ausgesprochen flacher Thorax mit angedeuteter Trichterbrustbildung im unteren Anteil und erheblichen Rippenknorpelverkalkungen.

Becken:

Beginnende rechtsseitige coxarthrotische Veränderungen.

Hand- und Fußskelet:

Allgemeine Knochenatrophie des Fußskelets, Ballenhohlfuß mit Hallux malleus und Krallenstellung der Zehen bei dorsaler Subluxation in den Grundgelenken, Verkürzung sämtlicher Zehenphalangen und Osteolyse der Nagelendplatte der Großzehe rechts. Leichte Knochenatrophie der Hände beiderseits, deutliche Hypoplasie der Metacarpalia und der Phalangen bei Zuspitzung der Nagelphalanx sämtlicher Finger beiderseits.

b) Dermatologischer Befund

(Universitäts-Hautklinik Marburg - Direktor:
Professor Dr. Friederich)

Leichte Form der Ichthyosis vulgaris in Form einer diskreten ichthyosiformen Schuppung der Haut am Bauch und an den Extremitäten unter Betonung der Streckseiten und Aussparung der großen Beugen. Klinisches Bild einer Ichthyosishand mit vermehrter unregelmäßiger

Handlinienzeichnung der Handinnenfläche.

An beiden Unterschenkeln neben einer Cutis marmorata ein Exema craquele im Sinne eines Exsiccationsekszematids in leichter Ausprägung sowie Venektasien und eine vermehrte oberflächliche Zeichnung als klinische Zeichen einer chronisch-venösen Insuffizienz.

c) Ophthalmologischer Befund

(Universitäts-Augenklinik Marburg - Direktor:
Professor Dr. Straub)

Visus beiderseits mit Korrektur (+12,0) 0,1.

Beiderseits tiefe Vorderkammer, operative Aphakie, zentrale gute Nachstarlücke.

Motilitätsmäßig Bulbi frei beweglich in allen Führungsrichtungen.

Congenitaler Nystagmus, erklärt durch die stark herabgesetzte Sehkraft.

Augenhintergrund unauffällig.

Perimetrisch beiderseits konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung, erklärt durch die herabgesetzte Sehkraft.

Weder klinisch, ophthalmoskopisch noch elektroretinographisch ein Anhalt für Retinitis pigmentosa.

d) Hals-Nasen-Ohrenärztlicher Befund

(Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Marburg -
Direktor: Professor Dr. Berendes)

HNO-Spiegelbefund unauffällig. Trommelfelle beiderseits spiegelnd, intakt, reizlos. Stapedius-Reflex beiderseits nicht auslösbar.

Angaben des Audiogramms sehr unsicher: Kombinierte Schwerhörigkeit mit einer Innenohrkomponente bis 40 dB Hörverlust und einer Schalleitungs Komponente in hohen und tiefen Frequenzen zwischen 20 - 40 dB.

Verschiedene Tests der überschwelligen Audiometrie, ein Békésy-Audiogramm und ein Elektronystagmogramm waren wegen des Verhaltens der Patientin nicht durchzuführen.

Röntgenaufnahmen nach Stenvers ohne pathologischen Befund.

e) Internistische Befunde

(Medizinische Universitäts-Poliklinik Marburg -
Direktor: Professor Dr. Klaus)

An den inneren Organen kein pathologischer Befund, Herz-Kreislaufverhältnisse unauffällig.

Kein Anhalt für funktionelle Durchblutungsstörungen beim Abkühlungsversuch der Hände.

Röntgen:

Normaler Herz-Lungenbefund. Regelrechtes Infusions- und Kompressionsurogramm.

EKG: Ohne sichere Schädigungszeichen.

5. Laborwerte

BSG 2/5. Blutbild unauffällig. Serumenzymaktivitäten (GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Aldolase, CPK) im Normbereich, LE-Faktor und -Zellen negativ. Kälteagglutinine mit einem Titer von 1:2 nicht erhöht. Serum- und Immunelektrophorese ohne Auffälligkeiten. Unauffällige Rheuma-Serologie. Elektrolytwerte unauffällig. Nüchtern-Blutzucker 70 mg%, Glukose-Belastungstest o.B. Luesspezifische Reaktionen negativ. Liquor cerebrospinalis hinsichtlich Eiweiß und Zellzahl unauffällig.

β-Lipoproteine (Lipidelektrophorese) im Serum positiv, Lipidstatus regelrecht (Gesamtlipide, Triglyceride, freies und Gesamtcholesterin).

C. ELEKTROMYOGRAPHISCHE BEFUNDE

Bei G.E. wurde elektromyographisch insgesamt von 11 Muskeln abgeleitet. Außerdem wurde das Elektroneurogramm zur Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) vom N. medianus, ulnaris, tibialis und peronäus beiderseits abgeleitet, zur Bestimmung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit vom N. medianus, ulnaris und suralis links.

Bei M.E. wurde das EMG von 6 Muskeln abgeleitet und das Elektroneurogramm des N. ulnaris, medianus und peronäus links (nur Bestimmung der motorischen NLG).

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

1. Myographische Befunde (Tabelle 1)

Im Elektromyogramm fand sich bei beiden Schwestern in fast identischer Verteilung ein Nebeneinander von überwiegend neuropathischen (Erhöhung der mittleren Dauer der Muskelaktionspotentiale, bei Maximalinnervation gelichtetes Muster bis Muster motorischer Einheiten), aber auch myopathischen Veränderungen. Die Muster zeigten folgenden Verteilungstyp: In der proximalen Schultermuskulatur (M. deltoideus) myopathische Zeichen (Verschmälerung der Muskelaktionspotentiale, Polyphasieanteil erhöht) mit diskret beginnenden neurogenen Ausfällen. Im M. biceps brachii links (nur bei G.E. abgeleitet) eher Überwiegen des neurogenen Musters, im M. extensor digitorum communis links (G.E.) und in den kleinen Handmuskeln ein Mischbild aus beiden Typen.

Muskel	Ruheaktivität	Potentialdauer (msec)	Leichte Innervation Polyphasie (%)	Maximalinnervation Amplituden (mV)	Muster *
M. deltoideus li. re.	∅ ∅	5,2 5,6	45 45	1,6 - 2,0 0,2 - 5,0	GM IF
M. biceps brachii	gruppierte Entladungen	8,3	15	0,5 - 1,5	GM
M. extensor dig. comm.	Fibrillationen	4,8	40	1,5 - 2,5	IF
M. abductor poll. brev.	Entladungen dichter potentialgruppen	4,9	15	2,8 - 4,5	GM
M. abductor dig. V.	∅	4,7	20	3,6 - 9,0	GM
M. rectus femoris	∅	7,0	20	1,0 - 3,0	GM
M. tibialis ant.	∅ ∅	11,1 11,3	20 20	4,0 - 6,6 3,0 - 7,0	MME MME
M. soleus	∅	11,2	25	3,8 - 7,0	MME
M. extensor dig. brev.	Fibrillationen	denerviert -	keine Willküraktivität		

Tabelle 1

* Muster: IF = Interferenzmuster
GM = Gemischtes Muster
MME = Muster motorischer Einheiten

Elektromyogramm - M.E.

Muskel	Ruheaktivität	Potentialdauer (msec)	Leichte Innervation Polyphasie (%)	Maximalinnervation Amplituden (mV)	Maximalinnervation * Muster
M. deltoideus li. re.	∅ ∅	6,2 5,7	30 28	2,4 - 4,0 2,0 - 2,5	IF IF
M. abductor dig. V.	li.	5,9	30	4,0 - 6,0	Gelichtetes IF
M. tibialis ant.	li.	9,3	15	10,0 - 17,0	MME
M. extensor dig. comm. long.	li.	8,4	15	4,6 - 7,0	MME
M. extensor dig. brev.	li.				

denerviert - keine Ruhe- oder Willküraktivität

Tabelle 1 (Fortsetzung)

* Muster: IF = Interferenzmuster
GM = Gemischtes Muster
MME = Muster motorischer Einheiten

In den Beinmuskeln nur neurogene Veränderungen (in ihrem Ausmaß nach distal zunehmend), wobei die kleinen Fußmuskeln (M. extensor digitorum brevis) bei beiden weitgehend denerviert waren.

2. Neurographische Befunde (Tabelle 2)

Im Elektroneurogramm war bei G.E. die motorische NLG an den Armnerven nur im linken N. ulnaris mit 43,8 m/sec etwas vermindert, desgleichen fand sich eine Verminderung der NLG bei erheblicher Reduktion des Summenpotentials in den Beinnerven im motorischen Anteil des N. tibialis rechts (34,0 m/sec), im N. peronäus links (36,5 m/sec) und im N. tibialis links (34,3 m/sec). Der N. peronäus rechts war nicht stimulierbar.

Die Untersuchung sensibler Nerven ergab bei G.E. im linken N. medianus mit 54,3 m/sec eine normale NLG, die Amplitude des Nervenaktionspotentials (bei Ableitung am Handgelenk) war mit 2,8 μ V reduziert. Im linken N. ulnaris war die sensible Leitgeschwindigkeit mit 46,3 m/sec im unteren Normbereich liegend, die Amplitude war mit 0,7 μ V deutlich erniedrigt. Im N. suralis links fand sich eine geringgradige Verminderung der NLG (43,6 m/sec) bei einer deutlichen Amplitudenreduktion (1,3 μ V).

Bei M.E. lag im Elektroneurogramm die motorische NLG des N. ulnaris links (51,5 m/sec) und des N. medianus links (60,5 m/sec) im Normbereich, die des N. peronäus links war deutlich verlangsamt (26,0 m/sec).

Elektro-neurogramm

G.E.

Nerv (motorisch)		NLG* (m/sec)		distale Latenz (m/sec)	Amplitude (mV)
		Unterarm	Oberarm		
N. medianus	li.	51,3	61,2	3,4	4,0
	re.	63,0	73,5	3,6	7,6
N. ulnaris	li.	43,8	48,2	2,8	17,5
	re.	61,5	54,0	3,1	13,0
N. tibialis	li.	34,3		6,1	0,03
	re.	34,0		6,6	0,6
N. peronäus	li.	36,5		5,7	0,03
	re.	nicht stimulierbar			

Nerv (sensibel)				Amplitude (µV)
N. medianus	li.	54,3		2,8
N. ulnaris	li.	46,3		0,7
N. suralis	li.	43,6		1,3

M.E.

Nerv (motorisch)				Amplitude (mV)
N. ulnaris	li.	51,5	3,3	13,0
N. medianus	li.	60,5	2,85	10,0
N. peronäus	li.	26,0	7,0	schwer zu reproduzierender Potentialabgang

Tabelle 2

*NLG = Nervenleitgeschwindigkeit

Zusammenfassend entsprechen die Veränderungen einer Polyneuropathie. Eine demyelinisierende Erkrankung erscheint auf Grund der noch recht gut erhaltenen NLG nicht sehr wahrscheinlich; es dürfte sich vielmehr um eine axonale Schädigung der peripheren sensiblen und motorischen Nervenfasern handeln.

D. BIOPTISCHE BEFUNDE

Die Durchführung der Muskel- und Nervenbiopsien erfolgte in Lokalanaesthesie.

Bei G.E. wurde aus dem linken M. deltoideus und N. suralis entnommen, bei M.E. aus dem rechten M. rectus femoris.

1. H i s t o l o g i s c h - h i s t o c h e m i s c h e B e f u n d e

Das Präparat aus dem M. deltoideus besteht bei G.E. aus homogen verteilten Fasern beider ATPase-Typen. Die prozentualen Mittelwerte (aus Einzelwerten von 9 Faszikeln gebildet) betragen: Typ 1: 54.33 ± 2.75 %; Typ 2: 45.66 ± 2.75 %. Binnenkerne sind leicht vermehrt. Einzelne Fasern zeigen basophile, schwach rötlich gefärbte amorphe Massen im subsarkolemmalen Bereich (Abb. 8). Neutralfett in Form feiner Tröpfchen kommt in diesen Fasern vermehrt vor. Mittels der NADH-TR-Reaktion stellt sich die cytologische Struktur dieser Fasern vergrößert dar, die Reaktion fällt hier ungewöhnlich intensiv aus. Dieses Verhalten teilen auch die übrigen roten, mitochondrienreichen Muskelfasern, wenn auch graduell schwächer. Weiße Muskelfasern erscheinen unverändert. Die ATPase-Reaktion (pH = 9.4) erweist, daß ausschließlich Fasern vom Typ 1 betroffen sind. Mit der differentiellen ATPase-Reaktion lassen sich die Typen 1, 2a, 2b wie im normalen Muskel unterscheiden. Der Glykogengehalt im Präparat erscheint nicht vermehrt (PAS-Reaktion). - Einzelfasernekrosen und/oder Zeichen neurogener Atrophie fehlen.

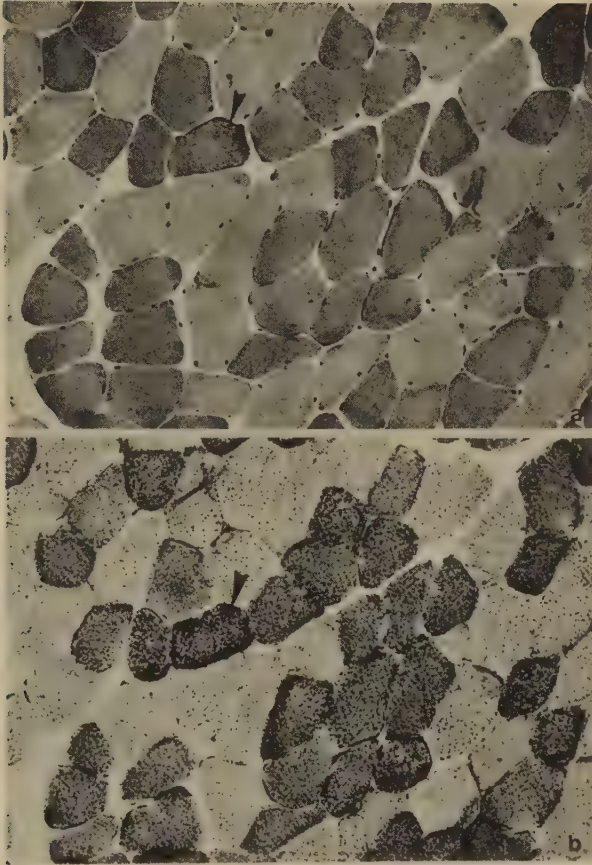


Abb. 8: *M. deltoides* (G.E.)

- a) Dunkel gefärbte Typ-1-, hell gefärbte Typ-2-Fasern. Pfeil bezeichnet Typ-1-Faser mit bereits hier sichtbaren subsarkolemmalen, basophilen Massen. Vermehrt binnenständige Kerne (Trichrom, x 190)
- b) Serienschnitt zu a). Vergrößerte Binnenstruktur und verstärkte Reaktion in Typ-1 (roten) Muskelfasern, besonders subsarkolemmal (Pfeil) (NADH-Dehydrogenase, x 190)

Histologisch und histochemisch bietet das Präparat von M.E. aus dem M. rectus femoris die gleichen Veränderungen wie bei G.E., zeigt darüber hinaus jedoch eine ausgeprägtere feintröpfige Fetteinlagerung (Ölrot) in allen Typ-1-Fasern. Betreffs Typenzusammensetzung unterscheidet sich der Schnitt stark vom Präparat G.E.: Mit $72.07 \pm 1.24 \%$ für Typ 1 (ATPase, pH = 9.4) und $27.93 \pm 1.24 \%$ für Typ 2 (Mittelwerte aus den Einzelwerten von 15 Faszikeln) besteht eine deutliche Typ-1-Prädominanz. Diese ist in einem weiteren Faszikel mit 88 % noch ausgeprägter. Einzelfasernekrosen und Zeichen neurogener Atrophie fehlen.

Die Ergebnisse der Messungen an beiden Präparaten sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Muskel	Durchmesser ($\bar{m} \pm S_m$)		Typ-1:Typ-2 (%) im Faszikel
	Typ 1	Typ 2	
Deltoides (G.E.)	63.00 $\pm$ 0.72	66.10 $\pm$ 0.98	63 : 37
Rectus femoris (M.E.)	82.55 $\pm$ 1.20	78.94 $\pm$ 2.55	74 : 26 (repräsent. Feld)
	95.92 $\pm$ 1.22	84.16 $\pm$ 3.41	88 : 12 (Prädominanz- Feld)

Tabelle 3: Mittelwerte und mittlere Fehler der Durchmesser für beide Fasertypen.

Im M. deltoides von Fall G.E. unterscheiden sich die Durchmesser der Fasern von Typ 1 und Typ 2 signifikant ($p = 0,011$), im M. rectus femoris von Fall M.E. hochsignifikant ($p = 0,001$). Hochsignifikant ist im M. rectus femoris von Fall M.E. auch der Unterschied zwischen den aus dem Prädominanz- und Repräsentativfeld dieses Muskels stammenden Typ-1-Fasern ($p \ll 0,001$). Nicht signifikant sind dagegen die Unterschiede der aus dem Repräsentativfeld stammenden Typ-1- und Typ-2-Fasern und zwischen den Typ-2-Fasern aus dem Prädominanz- und Repräsentativfeld des Rectus-femoris-Präparates von Fall M.E.

2. Elektronenmikroskopische Befunde

a) N. suralis (G.E.)

Der N. suralis ist makroskopisch nicht verdickt. Im Semidünnschnittpräparat ist eine erhebliche Reduktion markscheidenhaltiger Fasern zu erkennen. Das endoneurale Bindegewebe und die Schwannzellkerne sind vermehrt (Abb. 9a).

Elektronenmikroskopisch stellt sich die Proliferation der Schwannzellen in Form angedeuteter Zwiebelschalenformationen und der Bildung von Kollageneinschlüssen dar (Abb. 9b, 9c). Die erhaltenen Nervenfasern zeigen hinsichtlich der Ultrastruktur des Axons und der Markscheiden keine besonderen Auffälligkeiten.

b) Muskelbiopsien

(M. deltoides - G.E., M. rectus femoris - M.E.)

Die Befunde der Muskelbiopsien sind bei beiden Schwestern so weit identisch, daß sie gemeinsam abgehandelt werden können. Die bereits auf den Semidünnschnitt-

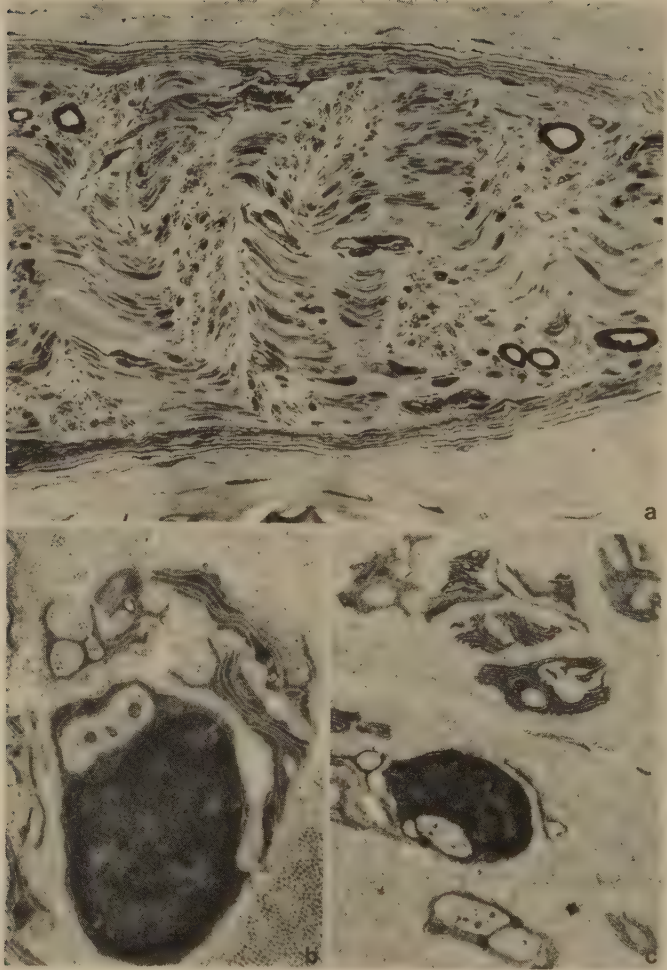


Abb. 9: N. suralis (G.E.)

- a)** Nur vereinzelt erhaltene markhaltige Nervenfasern (Semidünnschnitt, Toluidinblau x 600)
- b-c)** Proliferation der kollagenen Fasern und Schwannzellfortsätze (x 12000)

präparaten (1 μ , Toluidinblau) erkennbaren (Abb. 10 a), besonders subsarkolemmal gelegenen granulären Einlagerungen stellen sich elektronenmikroskopisch als Aggregate häufig pathologisch konfigurierter Mitochondrien dar (Abb. 10 b), die zum Teil perinukleär akzentuiert und von reichlichen Glykogeneinlagerungen sowie vakuoligen Erweiterungen des sarkoplasmatischen Retikulums umgeben sind. Auffällig ist, daß neben besonders kleinen Mitochondrien mit einem Durchmesser von 0,2 μ m sehr große Mitochondrien mit einem Durchmesser von über 2 μ m vorkommen. Derartige, oft bizarr gestaltete Mitochondrien liegen auch im interfibrillären Raum (Abb. 11 a). Unabhängig von der Größe enthalten viele dieser Mitochondrien rechtwinklig begrenzte, stabartige, parakristalline Einschußkörper (pEK), wodurch sie manchmal hantelförmig konfiguriert oder bis zu einer Länge von mehreren μ m elongiert erscheinen (Abb. 11 b, 10 b). Die pEK werden regelmäßig von einer ca 70 - 90 Å dicken Membran begrenzt, die der inneren Mitochondrienmembran entspricht (Abb. 11 c), d.h. sie liegen vorwiegend innerhalb der Cristae mitochondriales, bei randständigen Einschlüssen werden sie von der inneren und der äußeren Mitochondrienmembran begrenzt. Die Größe und Form der pEK ist je nach der Schnittführung unterschiedlich. Zumeist lassen sich Einheiten von je 4 parallel angeordneten, ca 50 Å dicken Lamellen erkennen. Die in regelmäßiger Periodik aufgebauten Viererstapel können in Gruppen von 2 - 5 vorkommen (Abb. 11 c). Auf Schrägschnitten lassen sich die einzelnen Gruppierungen nicht mehr exakt abgrenzen (Abb. 12 a, 12 b). Bei starker Vergrößerung ergibt sich, daß die einzelnen Lamellen wahrscheinlich nicht aus einer Membran bestehen, sondern aus elektronendichten Granula aufgebaut sind (Abb. 11 b, 11 c). Quer getroffen läßt sich eine gitterförmige Anordnung der Granula erkennen (Abb. 13 a). Darüber hinaus finden sich nicht selten dichte homogene runde Einschlüsse, die den größten Teil der Mitochondrien einnehmen können, mitunter sind gleichzeitig pEK vorhanden (Abb. 13 b).

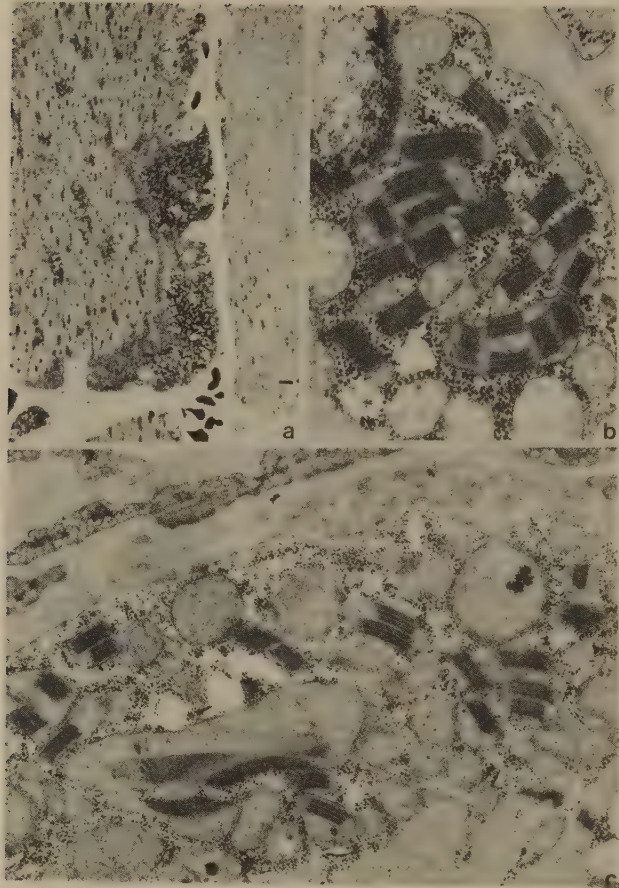


Abb. 10: M. rect. fem. (M.E.)

- a) Subsarkolemmal akzentuierte grobgranuläre Einlagerungen. Vermehrte Einlagerung von Lipidtröpfchen innerhalb der Faser (Semidünnschnitt, Toluidinblau, $\times 1000$)
- b-c) Subsarkolemmale Anhäufung atypisch konfiguierter Mitochondrien mit parakristallinen Einschlusskörpern (pEK). Feinfädig-granuläre Aufhellung der Mitochondrienmatrix (b $\times 28000$, c $\times 16000$)

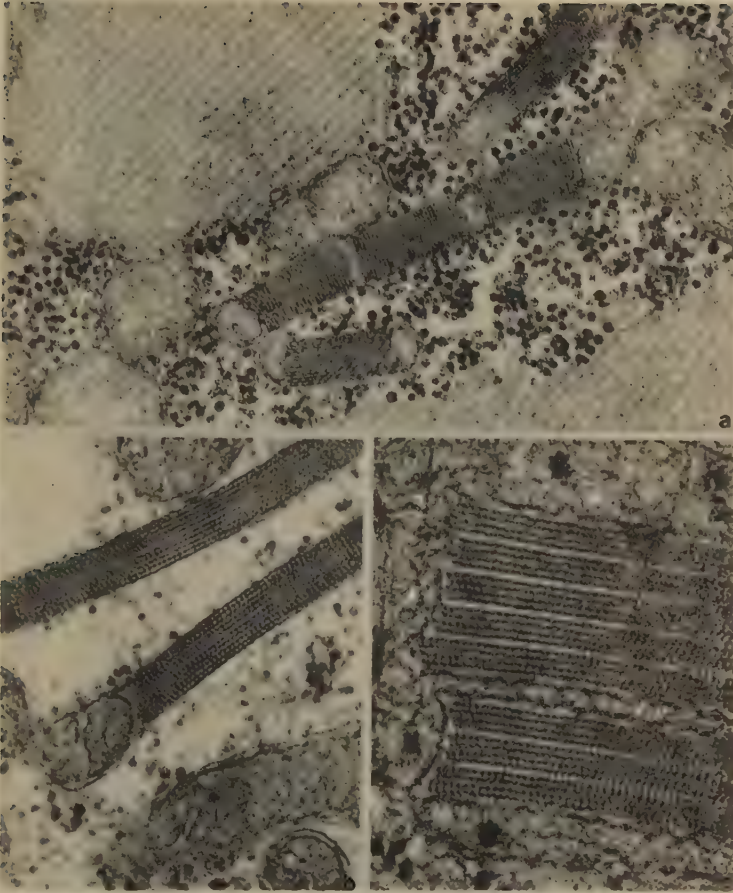


Abb. 11: *M. deltooides* (G.E.)

- a) pEK in interfibrillären Mitochondrien
(x 76000)
- b) Aufbau der pEK aus jeweils 4 parallelen
Reihen nebeneinander gelegener Granula
(x 95000)
- c) Mehrere derartiger Gruppen sind zu recht-
winkligen EK zusammengelagert, die von
der inneren Mitochondrienmembran begrenzt
sind (x 130000)

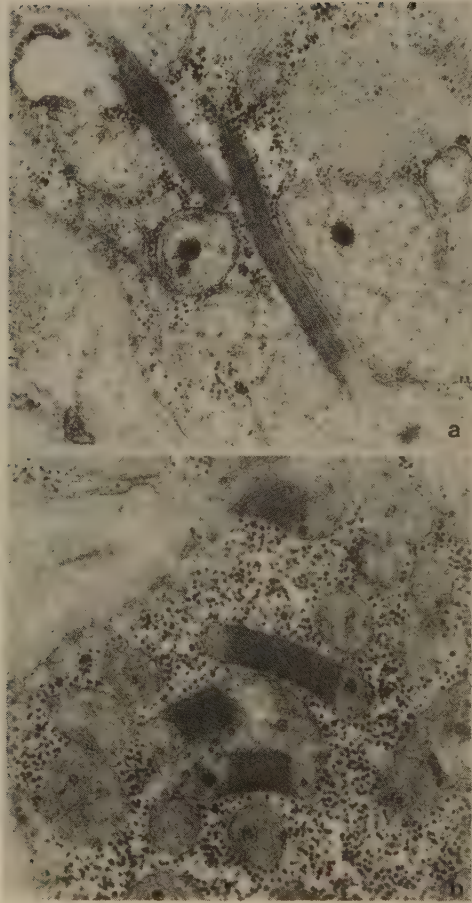


Abb. 12: M. rect. fem. (M.E.)

- a) Diagonaler Anschnitt der pEK.
Drei runde, unscharf begrenzte
Verdichtungen entsprechen quer
getroffenen pEK (x 52000)
- b) Schräg getroffener pEK (x 52000)

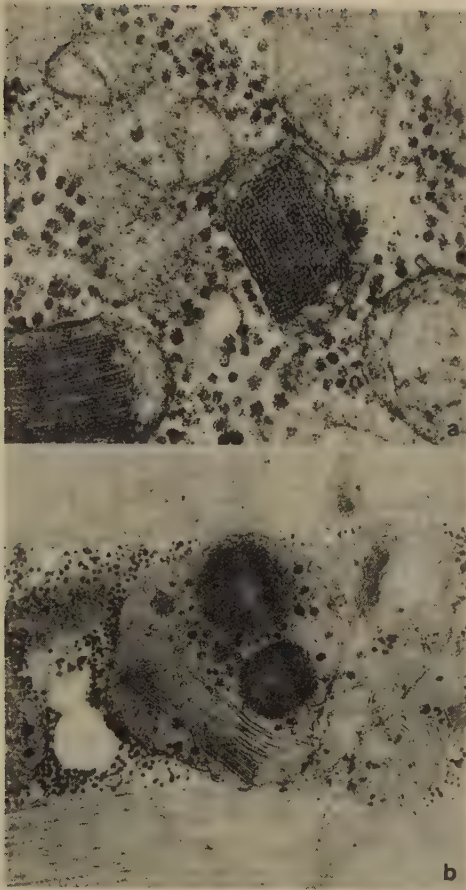


Abb. 13: *M. rect. fem.* (M.E.)

- a) Gitterförmige Anordnung der Granula bei quer getroffenen pEK (x 122000)
- b) Nebeneinander quer und längs getroffene pEK sowie davon abweichend elektronendichtere, runde EK (x 52000)

III. D I S K U S S I O N

Erste Schilderungen klinischer und histopathologischer Befunde der nM gehen auf Untersuchungen von VIRCHOW, FRIEDREICH, SCHULTZE u.a. in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts zurück. In den Jahren 1886 - 1891 ergänzten CHARCOT, MARIE, TOOTH und HOFFMANN in zusammenfassenden Darstellungen das heute nach ihnen benannte Krankheitsbild. Einen Überblick über die historischen Daten hat SCHULTZE (1930) in einem ausführlichen kritischen Bericht gegeben.

A. VERERBUNGSMODUS

Bis zum Jahre 1889, drei Jahre nach der Publikation von CHARCOT und MARIE (1886) waren bereits mehrere Sippen mit drei unterschiedlichen Erbgängen beschrieben worden. Der dominante und der rezessive X-chromosomale Typ waren eindeutig zu erkennen, während Geschwisterfälle offenbar meistens zum rezessiven autosomalen Typ gehören.

Ausgeschlossen werden kann in der Familie der beiden beschriebenen Schwestern mit hoher Wahrscheinlichkeit:

- 1.) ein sporadisches Vorkommen durch Neumutation, da zwei Schwestern befallen sind und
- 2.) ein X-chromosomal-rezessiver Vererbungsmodus, da in diesem Fall nur männliche Familienmitglieder erkranken.

In diesem Zusammenhang ist bei der Kombination einer nM mit Haut-, Augen- und Skeletveränderungen mit psychischen Auffälligkeiten interessant, daß gerade das

X-Chromosom eine große Anzahl mendelnder Gene trägt, die vorwiegend Merkmale an Haut, Auge, Nervensystem, Muskulatur und Skelet betreffen (STENGEL-RUTKOWSKI, 1970), wie diese Beobachtung. So werden von MAC KUSICK (1964) in einer Aufstellung als X-chromosomal gebundene Störungen beim Menschen angeführt: Ichthyosis vulgaris, congenitaler Totalstar, Nystagmus, neurale Muskelatrophie CHARCOT-MARIE-TOOTH, Parkinsonismus, Muskeldystrophie vom Typ DUCHENNE, Dysplasia spondylo-epiphysaria tarda-Syndrom und viele andere. Für die ersten fünf genannten Krankheiten kommen allerdings häufiger andere Vererbungsmodi in Frage.

Für rezessive Vererbung spricht, daß das Syndrom in der beschriebenen Ausprägung nur bei den beiden untersuchten Schwestern bekannt ist und daß beide Eltern phänisch in Bezug auf das voll ausgeprägte Syndrom unauffällig und deshalb wahrscheinlich heterozygot sind. Die familiäre Häufung rezessiver Erb-leiden ist, wie in diesem Fall, meist auf Geschwister beschränkt. Über eine Blutsverwandtschaft der Eltern ist nichts bekannt; sie trägt häufig dazu bei, daß sich seltene heterozygote Gene treffen.

Rezessiv erbbedingt sind vorwiegend Stoffwechselstörungen, speziell Enzymdefekte und Erbkrankheiten, bei denen ein Gerinnungsfaktor oder ein anderes Protein fehlt (LENZ, 1968). So sind rezessiv erbliche und auf eine Stoffwechselstörung beruhende Krankheiten das REFSUM- und das BASSEN-KORNZWEIG-Syndrom, beide haben auch Veränderungen an Haut, Skelet, Augen und Nervensystem. Die polyphäne Symptomatik ist hier nach BECKER (1966) Folge der Stoffwechselstörung.

In der Familie des Vaters der erkrankten Schwestern ergeben sich Anhaltspunkte für das Vorkommen einzelner Symptome:

- 1.) der Haut in Form einer Ichthyosis vulgaris (Onkel des Vaters, älteste Schwester),
- 2.) der Augen (Katarakt? - starke Sehschwäche bei der Großmutter des Vaters) und
- 3.) des Skelets (Skoliose - "Wirbelsäulenverkrümmung leichteren Grades" bei Vater, Bruder und dessen zweiter Tochter).

Es liegen aber keine Hinweise auf eine Beteiligung des Nervensystems vor (s. Abb. 1).

Bei dominanten Erbleiden ist häufig die "Expressivität" sehr schwankend, so daß innerhalb einer Sippe schwere Veränderungen neben ganz leichten vorkommen können (LENZ, 1968), im Gegensatz zu rezessiven Erbleiden, die gewöhnlich innerhalb einer Familie sehr gleichförmig ausgeprägt sind. Das könnte das Auftreten der Teilsymptome in dieser Familie erklären. So ist z.B. die Ichthyosis vulgaris bekannt als häufiges, meist dominant-autosomal auftretendes Erbleiden mit sehr unregelmäßiger Dominanz (SIEMENS, 1939, ITO, 1950), d.h. das Gen bedarf zu seiner Manifestation der Mitwirkung von Nebengenen und kann sich je nach dem sonstigen Genotyp bei verschiedenen Familienmitgliedern unterschiedlich schwer oder gar nicht manifestieren (DORN und VOGEL, 1968). Bei dominanten Erbleiden mit unregelmäßiger Genmanifestation handelt es sich nach LENZ (1968) allerdings häufig um morphologische Anomalien (Störungen der Gewebsbeschaffenheit und der Organentwicklung), offenbar auch molekulare Krankheiten, bei denen es aber bisher noch nicht gelungen ist, konstante Stoffwechselabweichungen oder gar Enzymdefekte nachzuweisen, wie z.B. beim MARFAN-Syndrom, EHLERS-DANLOS-Syndrom und der Osteopsathyrosis.

Zusammenfassend wird das Syndrom in der vorliegenden Ausprägung für autosomal-rezessiv erblich gehalten, wobei möglicherweise die polyphäne Symptomatik Folge einer noch nicht nachgewiesenen Stoffwechselstörung auf dem Boden eines Enzymdefektes sein kann.

B. KLINISCHES BILD

Im Zusammenhang mit der nM bisher nicht bekannt ist die vorliegende Kombination mit Ichthyosis vulgaris, kongenitaler Katarakt und psychotischen Episoden; Skeletveränderungen sind in unterschiedlicher Form und Ausprägung beschrieben worden.

Die rezessive Form der nM, die seltener als die dominante vorkommt, zeigt allerdings öfter ungewöhnliche Begleitsymptome. BECKER (1966) meint dazu: "In einem Teil der Fälle könnte es sich um eine ungewöhnliche Auswirkung des pathogenen Gens handeln, bei anderen ist die Kombination vermutlich zufällig und schließlich ist daran zu denken, daß es sich in einigen Fällen um andersartige genetische Typen handelt".

1. Neurologische Symptome

Beide Schwestern lernten rechtzeitig laufen, aber es kam jeweils schon in der Kindheit zu Gangstörungen (wahrscheinlich infolge unbemerkter Fußmuskelparesen), wobei deren Beginn bei M.E. früher lag, denn mit 6 Jahren hatten sich bereits Klumpfüße entwickelt, die zweimal eine Operation erforderten.

Bei G.E. waren ab etwa 10. Lebensjahr Ballen-Hohlfüße aufgefallen. Bei ihr ist der Befall der Hände viel deutlicher ausgeprägt, mit Beginn der vorwiegend sensiblen Störungen bereits in der Kindheit; bei M.E. sprechen Paraesthesien in den Fingern, Reflexaufhebung bzw. -abschwächung, Hypoplasie des Handskelets und der elektromyographische Befund für eine Beteiligung der oberen Extremitäten.

Distale Atrophien sind auf den ersten Blick nur bei G.E. zu erkennen, bei M.E. unter trophischen ödematösen Hautveränderungen verborgen. Bereits diese kennzeichnende Symptomentwicklung läßt das Krankheitsbild diagnostisch in die Gruppe der nM einordnen. Ihre klinischen Leitsymptome bestehen in Atrophien der kleinen Fußmuskeln, der Extensoren und peronäalen Muskulatur mit Gangstörungen (im typischen Fall "Steppergang"), Hypo- oder Areflexie, mehr oder weniger ausgeprägten distal betonten sensiblen (Oberflächen- und Vibrationsempfinden) und trophischen Störungen sowie Fußdeformitäten (Hohlfuß, Krallenfuß). Letztere - auch Klumpfüße - bilden sich insbesondere bei der rezessiven Form sehr frühzeitig aus, so daß korrigierende Operationen oft vorgenommen werden (BECKER, 1966). Dementsprechend erscheint der Erkrankungsbeginn bei dieser Form früher, meist im ersten Lebensjahrzehnt zu liegen. Hände, aber auch die Oberschenkel- und Oberarmmuskulatur sollen häufiger betroffen sein. Die sensiblen Ausfälle können gering sein (HEIDBREder und HOPF, 1968), aber auch schwere Grade bis zur Anaesthesie erreichen (ENGLAND und DENNY-BROWN, 1952), Schmerzen und Paraesthesien sind relativ häufig. Geschwisterfälle sollen in Ausprägungsgrad der Erkrankung und in der Symptomatik meist ähnlich sein.

2. P s y c h i s c h e S y m p t o m e

Von den beiden Schwestern erscheint die ältere M.E. neurotisch fehlentwickelt, aber nicht psychotisch, im Gegensatz zu ihr kam es bei G.E. im Alter von 38 Jahren nach vorher unauffälliger psychischer Entwicklung nach einem zunächst endogen-depressiv anmutenden Vorstadium mit Störungen des Antriebs und des Affektes

über Wahrnehmungsstörungen zu einer akut paranoid-halluzinatorischen Psychose, wobei Bewußtseinstörung und fieberhaft-delirante Verwirrtheit bestand. Dieses Bild klang ab über ein amnestisches Syndrom und wiederum unter Affekt- und Antriebsstörungen, diesmal im Sinne einer gehobenen Stimmungslage und einer Steigerung des Antriebs, Heißhunger- und Durstzuständen. Diese Kriterien sprechen für eine "körperlich begründbare Psychose" im Sinne K. SCHNEIDER's oder einen "akuten exogenen Reaktionstyp" BONHOEFFER.

Als auslösend könnte eine cerebrale Erkrankung abgelauten sein, eventuell eine Encephalitis. Dies konnte während des akuten Krankheitsgeschehens nicht abgeklärt werden. Die anschließend mehrfach abgeleiteten Hirnstrombilder lassen die Frage einer Hirnbeteiligung offen, sprechen aber in ihrer Form und Ausprägung nicht dagegen. Das Pneumencephalogramm zeigte lediglich eine unspezifische leichte innere und äußere Atrophie.

Insgesamt sind psychopathologische Auffälligkeiten im Rahmen der nM als seltene Befunde zu registrieren. So weist GÖTZE (1941) auf depressive Verstimmung, Schwachsinn sowie eine Beobachtung WESTPHAL's mit manisch-depressiver Symptomatik hin. Demenz (SCHWARTZ, 1963) und Schwachsinn (GIBSON, 1956, IMBERCIADORI, 1964), Oxyzephalie, Hirnatrophie und EEG-Veränderungen (CENDROWSKI, 1964) sind beschrieben. Exogen-psychotische Episoden wie bei G.E. wurden unseres Wissens noch nicht beobachtet.

3. S k e l e t v e r ä n d e r u n g e n

Veränderungen des Skelets sind bei der nM obligat, kommen aber nicht häufig in so starker Ausprägung wie bei den beiden Geschwistern vor (Ballen-Hohlfuß mit Hammer- und Krallenzehen bei G.E., Klauen-Hohlfüße mit

Hallux malleus und Krallenstellung der Zehen bei M.E.). Atrophische Veränderungen der Knochen, wie sie sich bei G.E. und M.E. insbesondere auch an den Händen manifestieren, hat HATCH (1915) beschrieben; in erster Linie sind die distalen Teile des Extremitätenskelets verändert (MONTANINI, 1958). BECKER (1966) meint, daß das vermutlich häufiger der Fall ist, als aus den Beschreibungen hervorgeht. Unsere Aufmerksamkeit wird bei den Schwestern zusätzlich auf Thorax- und Wirbelsäulenveränderungen gelenkt, so bestehen bei beiden eine Trichterbrust und vorwiegend skoliotische Wirbelsäulendeformierungen, bei G.E. mit verstärkter BWS-Kyphosierung. Das Vorkommen einer Kyphoskoliose haben STEINTHAL (1929), RAYMOND (1900/01) und andere beschrieben. Ausdrücklich hinzuweisen ist auf die Tatsache, daß bei beiden Schwestern keine röntgenologisch nachweisbaren dysraphischen Wirbelsäulenveränderungen vorliegen.

4. H a u t s y m p t o m e

Bei der älteren Schwester M.E. besteht seit der Kindheit eine leichte Ichthyosis vulgaris (wie auch bei der ältesten, sonst nicht erkrankten Schwester G.K.) neben trophischen Hautveränderungen an den Unterschenkeln, außerdem schmerzhaft plantare Hyperkeratosen.

Bei G.E. kann auf Grund der weit in die Kindheit zurückreichenden Anamnese angenommen werden, daß die sklerodermiformen Fingeränderungen und damit verbunden die Motilitäts- und Gefühlsstörungen der Finger schon sehr lange bestehen (wie es auch ältere Fotos erkennen lassen).

Die Tatsache, daß G.E. schon lange einen Beruf ausübt, bei dem sie mit den Fingern eine Maschine bedienen muß, spricht gegen eine Progredienz dieser Veränderungen.

RAYNAUD'sche Anfälle, wie sie häufig im Beginn einer progressiven Sklerodermie bestehen (JABLONSKA, 1962), kamen nicht vor und ließen sich im Abkühlungstestversuch der Hände auch nicht provozieren.

Röntgenologisch ergab eine wiederholte Oesophagus-Cardia-Passage einschließlich Magen-Darm-Passage keinen pathologischen Befund. An der Lunge keine Fibrose- bzw. Herzhypertrophie-Zeichen. Die Oesophagus-Druckmessung ergab regelrechte Befunde, was alles gegen die anfänglich vermutete Diagnose: "Sklerodermie mit visceraler Beteiligung" spricht. Auch histologisch konnte eine Sklerodermie bei zweimaliger Hautbiopsie nicht nachgewiesen werden. Hyperkeratosen wie bei M.E. und eine leichte Form der Ichthyosis vulgaris sind auch bei ihr vorhanden.

Auf die Bedeutung der Ichthyosis vulgaris in Hinblick auf die Heredität dieses Symptoms wurde bereits eingegangen; möglicherweise handelt es sich um eine zufällige Kombination. Wegen der Häufigkeit der Ichthyosis simplex liegt ein zufälliges Zusammentreffen mit anderen Anomalien im Bereich der Möglichkeit. Lediglich TYRER und SUTHERLAND (1961) erwähnen unter 21 Grenz- und Übergangsfällen spinocerebellarer Ataxie einmal das Zusammentreffen von nM mit Ichthyosis und Muskeldystrophie.

Es wurde bereits erwähnt, sollte aber in diesem Zusammenhang nochmals deutlich gemacht werden, daß sowohl das REFSUM- als auch das BASSEN-KORNZWEIG-Syndrom, beide auf einer Stoffwechselstörung beruhend, häufig von ichthyosiformen Hautveränderungen begleitet sind.

5. Augensymptome

Die Katarakte sind bei beiden Schwestern angeboren und früh operiert, so daß es sich nicht mehr sagen läßt, um welche Starform es sich handelte. Am häufigsten ist die *Cataracta totalis congenita*, die mit oder ohne weitere okuläre und somatische Anomalien vererbt vorkommt (JAENSCH, 1966). Durch die doppelseitige Amblyopie entwickelte sich schon früh der dafür typische sogenannte "kongenitale Nystagmus" (DICHGANS, 1969), bei den hereditären Kataraktformen die Regel (FRANCESCHETTI und BAMATTER, 1967), der für neurologische Zwecke nicht weiter differenziert werden kann.

Bei dem Vorkommen bei beiden Schwestern kann eine Katarakt durch Röteln oder andere Infektionskrankheiten der Mutter in der Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Es gibt zahlreiche angeborene Katarakttypen mit unterschiedlichen Vererbungsmodi, die alle bei bestimmter Ausprägung ab einem bestimmten Lebensalter (ca 9 Monate) zum sekundären Nystagmus und Strabismus führen, der häufig mit anderen erblichen Augenauffektionen kombiniert ist.

Neurologische Syndrome wie Heredoataxie, Diplegie, Choreathetose und Myoklonus-Epilepsie, das SJÖGREN-Syndrom und das MARINESCO-SJÖGREN-Syndrom können eine kongenitale Katarakt aufweisen, oder diese gehört obligat zu dem Krankheitsbild. KRAUSE und SCHMIDT (1933) berichten über Kombinationsformen der nM mit myotonischer Dystrophie. Bekanntlich entwickelt sich auch bei dieser Krankheit früh eine Katarakt.

Lediglich bei DUFOUR et al. (1954) findet sich die einzige Mitteilung über eine Katarakt bei nM, die aller-

dings erst im Alter von 6 Jahren auftrat. Außerdem haben in diesem Fall noch Oligophrenie, Hypcholesterinämie und Spina bifida bestanden, und Blutsverwandtschaft der Eltern wurde nachgewiesen.

Die mit erblichen Störungen des Nervensystems häufig kombinierte Retinitis pigmentosa (cerebro-retinale Affektion) wurde durch ein normales Elektroretinogramm und einen regelrechten Fundusbefund bei beiden Schwestern ausgeschlossen. Die perimetrisch bestimmte Gesichtsfeldeinengung erklärt sich durch die schwache Sehleistung.

6. O h r e n s y m p t o m e

Zuletzt soll noch auf die nur bei der älteren Schwester M.E. bestehende Schwerhörigkeit eingegangen werden, die auf Grund der unsicheren Angaben im Audiogramm und der Unmöglichkeit, weitere Tests durchzuführen, nicht weiter differenziert werden konnte. Der plötzliche Beginn nach einer Masern- und Varizelleninfektion spricht für eine Neuritis acustica, die zu beiderseitiger Innenohrschwerhörigkeit führt (GANZ, 1967), zusätzlich besteht noch eine ätiologisch unklare Schalleitungskomponente. Es muß offen gelassen werden, ob es sich hier um eine erworbene oder erst später in der Kindheit manifest werdende hereditäre Form der Schwerhörigkeit handelt; in der Familie soll Schwerhörigkeit jedenfalls nie aufgetreten sein.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß TAYLOR (1912) einen Kranken mit nM, Opticusatrophie und Taubheit beschrieben hat, dessen Schwester in gleicher Weise betroffen war. LICHTENSTEIN und KNORR (1930) erwähnen zwei Schwestern mit blutsverwandten Eltern mit fort-

schreitender zentraler Schwerhörigkeit und leichten ataktischen Störungen, Reflexabschwächungen an den Beinen und Skoliose, Hohlfüßen, angeborenen Cataracta coerulea, Flexionskontraktur der kleinen Finger und Sklerodermie der Handflächen (auf Grund vasomotorischer zentraler Störungen angenommen) sowie Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und Vitium cordis. Bei diesem Fall, bei dem diskutiert wird, ob es sich um ein Syndrom von MARINESCO und SJÖGREN oder um einen selbständigen Typ handelt, ist darauf hinzuweisen, daß nicht alle, aber viele Symptome (Skeletveränderungen, kongenitale Katarakt, sklerodermiforme Hautveränderungen) mit dem hier beschriebenen Krankheitsbild übereinstimmen.

C. DIFFERENTIALDIAGNOSE

(Tab. 4)

Für die klinische Differentialdiagnose sind elektrophysiologische Untersuchungen, besonders Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) von Bedeutung. Deshalb soll die Differentialdiagnose in Zusammenhang mit den bei den Schwestern erhobenen elektro-neurographischen Befunden erörtert werden.

Elektroneurographisch fanden sich - bis auf eine deutlich verlängerte NLG bei M.E. im N. peronäus (26 m/sec) sowie eine mäßig reduzierte NLG bei G.E. im linken N. peronäus und beiden Nn. tibiales (um 34 m/sec) - normale oder im unteren Normbereich liegende Werte, wobei allerdings die sensiblen NLG (N. medianus, N. ulnaris und N. suralis bei G.E.) mit erheblicher Amplitudenreduktion einhergingen.

1. N e u r a l e M u s k e l a t r o p h i e

Das klinische Bild der nM wurde bereits beschrieben. Entgegen einer verbreiteten Ansicht müssen verlängerte motorische und sensible NLG nicht als obligate Voraussetzung für die Diagnose der nM gefordert werden (MYRIANTHOPOULOS et al., 1964, KAESER, 1965, KERSCHENSTEINER und SCHENK, 1969). Widersprechende Angaben beruhen auf unterschiedlich akzentuierten Lokalisationen des neuropathologischen Prozesses: Sind vorwiegend motorische Vorderhornzellen (spinale Form der nM: DYCK und LAMBERT, 1968) oder proximale Abschnitte der peripheren Nerven etwa im Bereich der Vorder- oder Hinterwurzeln erkrankt, so kann trotz ausgeprägter klinischer

DIFFERENTIALDIAGNOSE - Syndrome mit hereditärer Neuropathie, Ha

	Neurale Muskel- atrophie CHARCOT- MARIE-TOOTH	Hypertrophische Neuritis DEJERINE-SOTTAS	FRIEDREICH- Ataxie	ROU S
Neuropathie	++	+++	+	
Muskel- beteiligung	(Myopathie) Muskelatrophie +++	Muskelatrophie +++	Muskel- atrophie (+)	a
Haut	Akrocyanose, trophische Störungen, sklerodermieartig Änderungen kommen vor			
Augen	(Opticusatrophie, Ophthalmoplegie, Cataracta coerule			
Skelet	Ballen-Hohlfuß, Klumpfuß, Hammer- und Krallenzehen, skoliose			
geistige Entwicklung	(selten psychopathologische Auffälligkeiten)		häufig Demenz	una
Erbgang	dominant, X-chromosomal re- zessiv oder autosomal re- zessiv	dominant (selten rezessive Formen)	autosomal rezessiv	do

Tabelle 4

it- und Skeletveränderungen

SSY-LEVY-Syndrom	BASSEN KORNZWEIG-Syndrom	REFSUM-Syndrom	WERNER-Syndrom
++	++	++	+?
Muskel- atrophie +	Muskel- atrophie +	Muskel- atrophie ++	(Muskel- atrophie)
ge Ver-	trocken, schuppig	ichthyosi- forme Ver- änderungen	Akrosklerose plantare Hyper- keratosen, Ulcerationen
a usw.)	Retinitis pigmentosa	(atypische) Retinitis pigmentosa Hemeralopie	juvenile Katarakt (ca 30.Lj.)
Kypho-	Kyphoskolio- se, Hohlfuß, Brachymesopha- langie	Veränderun- gen des Fußskelets	Akroosteolysen, Fingerkontrak- turen
uffällig	Intelligenz- minderung (Euphorie)	unauf- fällig	retardiert
minant	autosomal rezessiv	autosomal rezessiv	autosomal rezessiv

Symptomatik die NLG im Normbereich oder nur wenig darunter liegen. Häufig finden sich in diesen Fällen elektromyographisch Hinweise auf eine Vorderhornläsion (AMICK und LEMMI, 1963, MYRIANTHOPOULOS et al., 1964, KERSCHENSTEINER und SCHENK, 1969). Dementsprechend liegen die NLG auch bei Vorderhornaffektionen anderer Genese, z.B. der myatrophischen Lateralsklerose, meist im Normbereich oder sind nur geringfügig herabgesetzt (LAMBERT und MULDER, 1957, BLOM et al., 1964). Voraussetzung hierfür ist, daß die erhaltenen markhaltigen Nervenfasern unversehrt geblieben sind, wie sich das anhand der Suralis-Biopsie bei G.E. eindrucksvoll bestätigt (Abb. 9a). Wenn Demyelinisation oder proliferative Vorgänge wie z.B. bei der hypertrophischen Neuritis die peripheren Nervenabschnitte betreffen, dann kann eher mit verzögerter NLG gerechnet werden.

DYCK und LAMBERT (1968) sind auf diese Fragen anhand ihrer Einteilung der nM CHARCOT-MARIE-TOOTH in drei Typen näher eingegangen (1. dominant-erbliche Form der hypertrophischen Neuropathie mit starker Herabsetzung der NLG, 2. neuronaler Typ mit unveränderter oder nur leicht herabgesetzter NLG und 3. spinaler Typ, der sporadisch auftritt und bei dem Sensibilitätsstörungen fehlen).

Andererseits kann mitunter die Messung der NLG z.B. bei klinisch noch gesunden Angehörigen in entsprechend erblich belasteten Sippen zur frühzeitigen Erkennung von Merkmalsträgern der nM dienen (DYCK et al., 1963, HUMBERSTONE, 1972).

2. Progressive hypertrophische Neuritis DEJERINE-SOTTAS.

Bei der hypertrophischen Neuritis, einem vorwiegend dominant, sehr selten auch rezessiv vererbten Leiden,

ist die klinische Ausprägung sehr ähnlich der nM: So kommt es auch zu ebenso lokalisierten Atrophien und häufig schweren Fußdeformationen, die Sehnenreflexe fehlen, Sensibilitätsstörungen sind eher häufiger. Ihren Namen hat die Erkrankung von den verdickten und verhärtet tastbaren, aber nicht druckempfindlichen peripheren Nerven, ein Symptom, das allerdings auch fehlen kann. Zusätzlich können lanzinierende Schmerzen, Kyphoskoliose, Tremor oder ataktische Störungen vorkommen und zu dem voll ausgeprägten Syndrom gehören Nystagmus und das ARGYLL-ROBERTSON-Zeichen. Der Erkrankungsbeginn liegt ebenfalls meist in der frühen Kindheit.

Für die Diagnose ist das gesamte Syndrom mit Pupillenstörung, lanzinierenden Schmerzen, Tremor oder Ataxie, Sensibilitätsausfällen und Deformierung der Füße und der Wirbelsäule neben der charakteristischen tastbaren Verdickung der Nervenstämmen in Betracht zu ziehen. Jedes der genannten Symptome kann aber im Einzelfall auch fehlen.

Bei allen bisher untersuchten Fällen von hypertrophischer Neuritis DEJERINE-SOTTAS war die NLG stark herabgesetzt, wobei die Amplitude des Summenpotentials in vielen Fällen noch normal oder wenig vermindert war (KAESER, 1965). So fanden MAVOR und LIBMAN (1962) bei vier Fällen Leitgeschwindigkeiten der Armnerven zwischen 7,6 und 25,4 m/sec, des N. peronäus von 9 - 15,3 m/sec. Ähnlich sind die von ANDERMANN et al. (1962) beschriebenen Fälle.

So stark verlangsamte NLG kamen bei beiden Schwestern nicht vor. Ebenso wie eine Verdickung der Nervenstämmen fehlte, entsprach die N. suralis-Biopsie nicht dem Befund bei hypertrophischer Neuritis (Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder, sehr starke Wucherung der Schwannschen Zellen und des Endoneuriums).

3. FRIEDREICH'sche A t a x i e

Das klinische Bild der spinocerebellaren Ataxie ist nach FRIEDREICH (1863, 1876/77) gekennzeichnet durch Ataxie, Sprachstörung, Nystagmus, Abschwächung oder Fehlen der Sehnenreflexe, Skoliose, Hohlfuß und -weniger ausgeprägt - Sensibilitätsstörungen. Der Beginn des Leidens liegt vor dem Pubertätsalter, der Erbgang ist rezessiv.

Entsprechend dem anatomischen Befall kann man eine Zusammensetzung aus drei Gruppen von Symptomen erkennen:

1. Erscheinungen von Seiten der spinocerebellaren Bahnen bzw. des Cerebellums in Form von Ataxie, Nystagmus und cerebellarer Sprachstörung; 2. Symptome von Seiten der Hinterstränge, nämlich Ataxie, Fehlen der Sehnenreflexe und Sensibilitätsstörungen sowie 3.) Symptome von Seiten der Pyramidenbahn in Form von Reflexsteigerung und Spastik (MOLLARET, 1929, BODECHTEL und SCHRADER, 1953). Dazu findet sich bei 80 % ein Ballen-Hohlfuß, der sogenannte FRIEDREICH-Fuß, und im Laufe der Erkrankung stellt sich eine Verkrümmung der Wirbelsäule ein. Muskelatrophien, besonders der kleinen Handmuskeln, erscheinen im Laufe des Leidens, das sehr häufig zur Demenz (SJÖGREN, 1943) und meist im dritten Lebensjahrzehnt zur Bettlägerigkeit und auch stark verkürzter Lebenserwartung führt.

LAMBERT (1960) berichtete, daß die motorische NLG bei klassischen Fällen mit FRIEDREICH'scher Ataxie normal wäre. Zusammen mit DYCK und MULDER (1968) fand er bei der Untersuchung einer Familie mit rezessivem Erbgang, daß die NLG der befallenen Gruppe von 12 Patienten im Durchschnitt etwas niedriger als bei der nichtbefallenen lag und daß drei Patienten eine leichte Verlangsamung der motorischen NLG aufwiesen. Bei allen Patienten

war jedoch das sensible digitale Nervenaktionspotential reduziert in der Amplitude oder gar nicht zu erhalten. Auch KERSCHENSTEINER (1969) fand Leitungs- und Erregbarkeitsstörungen sensibler Fasern bei FRIEDREICH'scher Heredoataxie und nur bei einem Fall eine leichte Verlangsamung der motorischen NLG.

Untersuchungen der NLG bei fünf Patienten mit FRIEDREICH'scher Krankheit machten OH und HALSEY (1973) und fanden auch sensible oder gemischte Nervenpotentiale entweder nicht vorhanden oder reduziert in der Amplitude. Die motorische NLG erschien relativ verlangsamt. Die Autoren führen diese Veränderung zurück auf den selektiven Verlust großer Zellen in den Hinterwurzelganglien.

HOPF (1968) untersuchte vier Patienten, darunter einen Geschwisterbefall mit FRIEDREICH'scher Ataxie mit Beteiligung der peripheren Nerven nach Art der nM ("myotrophische Ataxie") und fand dem klinischen Bild entsprechend die NLG stark herabgesetzt, im EMG Denervierungspotentiale und Ausfall motorischer Einheiten.

Obwohl die Befunde der motorischen und sensiblen NLG bei der FRIEDREICH-Erkrankung ähnlich denen der beiden Schwestern sind, fehlen im klinischen Bild vor allem die spinocerebellären Zeichen. Die leicht ataktischen Störungen bei den Schwestern gehen in ihrem Grad wahrscheinlich nicht über das bei einer solchen peripheren (sensomotorischen) Läsion zu erwartende Ausmaß hinaus.

4. D y s t a s i a a r e f l e x i a h e r e d i t a r i a (ROUSSY-LEVY-Syndrom)

Dieses Syndrom vereinigt Symptome der FRIEDREICH'schen Ataxie und der nM CHARCOT-MARIE-TOOTH, so können auch die Reflexe fehlen und Muskelatrophien kommen in gleicher Verteilung wie bei der nM vor. Das Syndrom unter-

scheidet sich von der FRIEDREICH'schen Ataxie durch die Muskelatrophie, viel geringere Ausprägung der Ataxie und mehr gutartigen Verlauf sowie den Erbgang, der dominant, gelegentlich unregelmäßig dominant ist. Von der nM unterscheidet es sich durch die ataktischen Störungen, eventuell durch einen positiven Babinski sowie das Fehlen einer deutlichen Progression im Erwachsenenalter und ganz allgemein ebenfalls durch die relative Gutartigkeit. Pathologisch-anatomisch ähneln die Veränderungen denen bei FRIEDREICH'scher Ataxie, die hinteren Wurzeln der Lumbo-Sacralgegend zeigen Degenerationen und verschiedene periphere Nerven Faserverlust.

YUDELL untersuchte zusammen mit DYCK und LAMBERT (1965) eine Sippe mit ROUSSY-LEVY-Syndrom, wobei er bei allen befallenen Familienangehörigen eine Reduktion der NLG auf über 50 % der Norm feststellte.

5. A n d e r e h e r e d i t ä r e E r k r a n k u n g e n

DAYAN und Mitarbeiter (1968) fanden bei einer Familie mit einer von ihnen nach dem elektronenmikroskopischen Bild "Globular neuropathy" genannten autosomal-dominant vererbten Erkrankung, einer peripheren sensomotorischen Neuropathie mit axonalen und segmentalen Demyelinisationen, die klinisch ähnlich der nM sein soll, stark herabgesetzte NLG.

Desgleichen fanden MAMOLI und PATEISKY (1972) bei einer hereditären sensorischen Neuropathie die motorische und globale Nervenleitgeschwindigkeit vermindert, bei der sensiblen NLG-Prüfung erhielten sie kein meßbares Potential.

BIEMOND (1955) teilte ein Myopathia distalis juvenilis hereditaria bezeichnetes, dominant erbliches und von den bisher beschriebenen Myopathien sich deutlich unterscheidendes Krankheitsbild mit. Seine zweite Mitteilung (1966) ließ vermuten, daß es sich hier nicht um eine primäre Myopathie, sondern um eine besondere Form von neurogener Muskelatrophie handelte, obwohl im EMG myopathische Muster gefunden wurden und die NLG normal war, denn das histologische Muskelbild sprach eher für eine neurogene Atrophie.

Untersuchungen von HEYCK und LAUDAHN (1969), die eine in ihren Symptomen ganz identische zweite Sippe fanden, lieferten eine weitere Stütze dafür, daß es sich um eine neurogene Erkrankung handelte. Sie fanden im EMG Hinweise für eine schwere Schädigung des peripheren motorischen Neurons und histologisch eine neurogene Atrophie mit sekundär myopathischen und vaskulären Veränderungen, in Übereinstimmung mit Erfahrungen bei neurogenen Atrophien, wie sie MITTELBACH und DRACHMANN (1969) machen konnten.

6. S t o f f w e c h s e l k r a n k h e i t e n

Die oben beschriebenen Systematrophien sind zwar formal-genetisch weitgehend geklärt, über den eigentlichen genabhängigen Defekt ist aber noch nichts bekannt. Es ist zu vermuten, daß in der Folgezeit auch hier "inborn errors of metabolism" aufgedeckt werden, wie dies bereits bei dem schon häufiger erwähnten BASSEN-KORNZWEIG-Syndrom (α - β -Lipoproteinämie) sowie dem REFSUM-Syndrom (Phytansäureabbaustörung) der Fall ist.

a) A- β -Lipoproteinämie (BASSEN-KORNZWEIG-Syndrom)

Dieses rezessiv vererbte Krankheitsbild ist charakterisiert durch das Fehlen des β -Lipoproteins, hochgradige Verminderung der Gesamtlipide und Akanthocytose und beginnt häufig schon im Säuglingsalter mit Steatorrhoe, um das 6. Lebensjahr treten neben einer Retinopathie (typische oder atypische Retinitis pigmentosa) schwere neurologische Veränderungen auf: Die Muskeleigenreflexe erlöschen, der Gang wird ataktisch; Nystagmus, Dysdiadochokinese und Störungen der Lage- und Vibrationsempfindung sowie Intelligenzminderung können hinzukommen, so daß ein FRIEDREICH-ähnliches Bild entsteht. Daneben kann die Haut auffällig trocken und schuppig sein (BOHLMANN et al., 1972). Ganz unterschiedliche Skeletanomalien (Kyphoskoliose, Hohlfüße, Kamptodaktylie, Brachymesophalangie) sind beschrieben. Elektroneurographische Untersuchungen weisen auf eine Neuropathie (TACKMANN et al.).

Ausgeschlossen werden konnte diese Krankheit bei den beiden Schwestern durch den normalen Blutfettspiegel und den Nachweis der β -Lipoproteine im Serum, außerdem fehlen klinisch einige Symptome wie Retinopathie, Steatorrhoe und Ataxie.

b) Heredopathia atactica polyneuritiformis (REFSUM-Syndrom)

Dieses ebenfalls rezessiv erbliche Krankheitsbild beginnt meist in den ersten zwei Lebensjahrzehnten und ist gekennzeichnet durch eine atypische Retinitis pigmentosa (tapeto-retinale Degeneration) mit Hemeralopie, durch polyneuritis-ähnliche Bilder mit fortschreitenden Paresen der distalen Gliedmaßenmuskeln, der nM ähnlichen Atrophien, Störungen der Tiefensensibilität, abgeschwächten oder fehlenden PSR und ASR, Eiweißvermehrung im Li-

quor bei normaler Zellzahl und durch Ataxie, Nystagmus und andere cerebellare Symptome. Häufig besteht trockene schuppige Haut ähnlich einer Ichthyosis, Abnahme des Hörvermögens bis zur Taubheit und vereinzelt sind Veränderungen des Fußskelets beschrieben worden.

OFTEDAL (1965) berichtete über eine stark herabgesetzte NLG bei einem 25-jährigen Kranken (N. ulnaris unter 10 m/sec).

Biochemisch handelt es sich um eine Fettstoffwechsel-, d.h. Phytansäureabbaustörung.

Der Nachweis erhöhter Phytansäurespiegel im Serum konnte bei G.E. nicht erbracht werden, außerdem ist das klinische Bild für eine REFSUM-Erkrankung bei beiden Schwestern unvollständig.

7. Dermatologische Erkrankungen

Zwei vorwiegend den Dermatologen bekannte Krankheitsbilder, die Ähnlichkeit mit dem Syndrom der Schwestern aufweisen und bei denen neurologische Symptome vorkommen, sollen noch erwähnt werden: Die nicht erbliche Sklerodermie und das autosomal vererbte WERNER-Syndrom.

a) Sklerodermie

Bei diesem Krankheitsbild erscheint die Tatsache wichtig, daß neben primären Sklerodermieerkrankungen mit sekundär neurologischen Störungen sklerodystrophische Hautveränderungen im Gefolge von häufig chronischen Affektionen des zentralen und peripheren Nervensystems vorkommen (KORTING, 1967).

Bei G.E. handelt es sich mit aller Wahrscheinlichkeit auch um eine solche sekundäre Sklerodermieform, da die Hautveränderungen sehr lange bestehen und eine progressive Sklerodermie ein progredientes Krankheitsbild ist, das durch seine Organbeteiligung relativ rasch ad exitum führt.

Häufig sieht man bei der Sklerodermie elektromyographisch typische myopathische Veränderungen (SOLLBERG, 1967, BEKENY, 1968, HÖKENDORF, 1971), dagegen sind solch ausgeprägte neuropathischen Veränderungen wie bei G.E. erst in fünf Fällen berichtet worden (RICHTER zwei, 1954, ZÜLCH einen, 1959, KIBLER und ROSE einen, 1960, SACKNER einen, 1966). Pathologisch-anatomisch fand dabei ZÜLCH (1959) eine grobe kollagene Verschwärzung um das perineurale Bindegewebe des peripheren Nerven.

b) WERNER-Syndrom

Beim WERNER-Syndrom handelt es sich um eine vorzeitige, meist um das dritte Lebensjahrzehnt beginnende Vergreisung mit Glatzenbildung, einer besonderen Form der Hautatrophie, die vorzugsweise Füße und Unterschenkel, weniger Hände, Unterarme und Gesicht betrifft und mit plantaren Hyperkeratosen, akrosklerotischen Veränderungen und Ulcerationen einhergeht. Außerdem kommen Minderwuchs, juvenile Katarakt, Fußdeformitäten, diabetische Stoffwechsellaage, Hypogonadismus und geistige Retardiertheit häufig vor (KNOTH, 1963).

Hier gibt es wenig neurologische Untersuchungen, BOHNENSTENGEL (1963) beschreibt einen typischen Fall mit beiderseits schwach auslösbaren PSR und fehlenden ASR und von proximalen nach distal zunehmenden Haut- und Muskelatrophien, FINKE et al. (1972) einen mit subaku-

ter psychiatrischer Symptomatik (Verwirrtheit - Prädelir) auf dem Boden einer (WERNICKE-) Encephalopathie auf Grund nachgewiesener Mangelabsorption, außerdem sei im EMG verlangsamte motorische NLG nachgewiesen worden.

Das äußere Erscheinungsbild, insbesondere was die Hautveränderungen anbetrifft, kommt dem der beiden Schwestern in gewisser Weise nahe, die Katarakt tritt aber nicht angeboren auf, es fehlen auch zum Syndrom gehörender Hypogonadismus, diabetische Stoffwechsellaage, Ulcerationen und geistige Retardiertheit.

D. BESPRECHUNG DER ELEKTROMYOGRAPHISCHEN BEFUNDE

Bei beiden Schwestern fanden sich in fast identischer Verteilung elektromyographisch distal- und beinbetont neuropathische Veränderungen neben myopathischen Mustern mit beginnenden neurogenen Ausfällen proximal an den Armen.

Jedoch fehlen in den Muskeln trotz extremer Amplitudenerhöhung Potentialverbreiterungen, wie sie nach Vorderhornerkrankungen gefordert werden. Die extreme Erhöhung der Amplituden spricht für einen sehr langen Krankheitsverlauf, der nach diesem EMG-Muster bei beiden Schwestern wohl folgenden Ablauf gezeigt hat: Beginn der Erkrankung in den terminalen Aufzweigungen der motorischen Nerven (nucleo-distal) und Aufsteigen der Schädigung innerhalb des Neurons unter vorwiegender Axonbeteiligung (= neuronale Degeneration) in Richtung Nervenwurzel mit stärkerer Ausbildung der neurogenen Parese. Die Erkrankung hat wahrscheinlich in der Fuß- und Unterschenkelmuskulatur angefangen und ist langsam aszendiert.

Der elektroneurographische Befund wurde schon im Rahmen der Differentialdiagnose diskutiert; bei den "genetisch determinierten Erkrankungen der peripheren Nerven" (WALTON, 1969) wurden ja vorwiegend NLG-Messungen vorgenommen, elektromyographische Befunde liegen weniger vor.

1. Kombination "neurogener" und "myopathischer" Merkmale im EMG

Kombinationen "neurogener" und "myopathischer" Merkmale im EMG sind häufig beschrieben, u.a. bei Fällen von Thyreotoxikose (HED, KIRSTEIN und LUNDMARK, 1958), Hypothyreose (DOENARO et al., 1965), Durchblutungsstörungen der arteriellen Endstrombahn (JANDA und KOZAK, 1962), Polyarthrits rheumatica (ZINOLLI und CAPPONI, 1958, DRECHSLER, 1964) und Toxoplasmose (ROSELLE et al., 1965). STEINBRECHER (1965) beschrieb sie bei toxischen Polyneuropathien, woraufhin er auf einen sehr peripheren Angriff der Noxe schloß, denn "je peripherer der Angriffspunkt innerhalb des motorischen Neurons, desto stärker nähert sich der elektromyographische Phänotypus dem der Myopathien".

HOPF (1966) berichtete über die Kombination neurogener und myopathischer Merkmale im EMG. Solche Krankheitsbilder, bei denen durch histologische Technik nachgewiesen sei, daß myositische Prozesse auf die intramuskulär verlaufenden Nerven übergreifen können, würden unter dem Begriff "Neuromyositis" zusammengefaßt. Andererseits gäbe es auch Erkrankungen, die sich in den distalen Aufzweigungen der peripheren Nerven abspielten ohne Hinweise für eine Beteiligung der Muskulatur (BOWENS, 1959). So konnte HOPF (1966) myopathische EMG-Veränderungen bei der klinisch und elektroneurographisch eindeutig zu den Neuropathien gehörenden Acrodermatitis chronica atrophicans HERXHEIMER zeigen.

WAGNER und ZETT (1972) erhoben myographisch bei 14 Patienten mit nM (davon 11 mit ~~er~~iesener Heredität neben 3 sporadischen Fällen) die gleichen Befunde wie bei beiden Schwestern, d.h. neben typisch neurogenen Ausfällen

auch myopathische Zeichen proximal (verkürzte Aktionspotentialdauer sowie Polyphasien bei nur geringer Rarefizierung des Aktivitätsmusters). Sie deuteten den Befund aber als "typisches graduell abgestuftes neurogenes Ausfallsmuster an den unteren und oberen Extremitäten von distal nach proximal zu verfolgen" im Rahmen eines "ubiquitären Befalls der Körpermuskulatur, auch der klinisch nicht befallenen und noch funktionstüchtigen Muskeln". Sie fanden eine enge Korrelierbarkeit klinischer und elektromyographischer Befunde wie sie ja auch bei den beiden Schwestern besteht.

2. V e r b i n d u n g z u h i s t o p a t h o l o - g i s c h e n B e f u n d e n

KRÜCKE (1959) brachte eine histopathologische Übersicht, in der er die entzündlichen Nervenkrankheiten Polyneuritiden, die neurodegenerativen Polyneuropathien nannte und letztere untergliederte in: Neuronale Degeneration, Entmarkung, interstitielle Polyneuropathie und Mischformen. Am besten ließen systematische Atrophien wie die nM den neuronalen Erkrankungstyp erkennen. Morphologisch faßbare Veränderungen seien zunächst nur in den distalen Abschnitten des Neurons nachweisbar, wie sich auch bei einigen toxisch-metabolisch bedingten Neuropathien (z.B. Arsen, Triorthokresylphosphat, Beri-Beri, Alkohol) ein nucleo-distaler Beginn fände.

KAESER (1965) gab eine etwas andere Einteilung, wobei unter "neuronale Degeneration" (=axonale Degeneration) Avitaminosen, Intoxikationen mit Metallen und Medikamenten, "dyskrasische" Formen bei Karzinom, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes (sensible Form), Porphyrie, "hyperinsulin neuropathie" und als hereditäre Erkrankung die nM, das ROUSSY-LEVY-Syndrom sowie die hereditäre sensible Polyneuropathie aufgestellt wurden.

SLUGA (1969) weist bei einer ähnlichen Einteilung darauf hin, daß axonale Veränderungen immer gleich von Markscheidenveränderungen gefolgt seien, viel eher als umgekehrt. Die pathologischen Veränderungen hätten ihr Maximum immer im periphersten Nervenanteil, wie z.B. in den intramuskulären Aufzweigungen der motorischen Nervenfasern. "Diese Lokalisation läßt an eine Art Phänomen der 'letzten Wiese' denken. Darunter wäre zu verstehen, daß metabolische Insuffizienz der Funktionseinheit des Neurons in der matrixfernsten Peripherie ihre erste Manifestation findet". Die axonalen Neuropathien gehören alle zum Typ der nucleo-distalen Formen. Klinisch und pathologisch-anatomisch ließe sich ein langsam aufsteigender Verlauf verfolgen, wobei motorische und sensible Fasern betroffen sein können. Pathogenetisch seien im Schädigungsmodus der klinisch eher gleichartig ablaufenden axonalen Polyneuropathien (im Gegensatz zu den Entmarkungspolyneuropathien) als Intermediärprozesse gemeinsame "metabolische Endstrecken" anzunehmen in der Folge verschiedener Grundkrankheiten und Noxen. Bei einer Form der peronäalen Muskelatrophie konnte SLUGA (1969) eine biochemisch noch nicht definierte Störung im Markscheidenaufbau nachweisen und zählt sie deshalb unter die Entmarkungsneuropathien im Gegensatz zu einer neueren Einteilung von SIMPSON (1971), der die peronäale Muskelatrophie und die hereditäre sensorische Neuropathie zu der dystrophischen Form der primär axonalen Neuropathie rechnet. Weiter teilt er ein in degenerative und toxische Formen, außerdem weist er darauf hin, daß symmetrische periphere Neuropathien charakteristisch für metabolische und toxische Schädigungen seien.

GIBBELS (1973) erwähnt die überwiegend sensible Symptomatik bei manchen toxisch-metabolischen Formen der Polyneuropathien.

Danach scheint der klinisch-neurologische in Verbindung mit dem elektromyographischen Befund bei beiden Schwestern am ehesten zu einer dystrophischen (degenerativen) Form der axonalen Neuropathie zu passen, und es erscheint sehr gut möglich, daß die Veränderungen auf metabolischen Störungen beruhen. "Der metabolische Defekt könnte entweder ein defektes Enzymsystem sein, das den Zwischenstoffwechsel von verfügbaren Nahrungselementen verändert durch Anhäufung toxischer Produkte oder eher noch ein Defekt von peripheren Nervenenzymen im Verbrauch von normalen Aufbau- und Nahrungsstoffen" (KHALIFE und ZELLWEGER, 1963).

E. BIOPTISCHE BEFUNDE

1. H i s t o l o g i s c h - h i s t o c h e m i s c h e B e f u n d e a m M u s k e l

Die histologischen Muskelbefunde zeigen bei beiden Schwestern keine typischen neurogenen, sondern lediglich diskrete myopathische Veränderungen, wobei allerdings darauf hingewiesen werden muß, daß die Biopsien aus klinisch intakten proximalen Muskelgruppen entnommen wurden.

Ähnliche Beobachtungen sind bei der nM nicht selten: Neben neurogenen Atrophien finden sich häufig auch oder allein myopathische Veränderungen: Hohe Varianz der Faserquerschnitte, hypertrophische Fasern, Binnenkernvermehrung, Typengruppierung, Degeneration und entzündliche Veränderungen. Diese Befunde können als Folge langdauernder Denervierungsprozesse angesehen werden (BRODAL et al., 1953, DRACHMANN et al., 1967, MUMENTHALER, 1970, DUBOWITZ und BROOKE, 1973); andererseits wurden sie als Hinweis auf eine zusätzliche Mitbeteiligung des Muskels gedeutet (LUCAS und FORSTER, 1962, SCHWARTZ, 1963).

HAASE und SHY (1960) fanden bei einer Vergleichsuntersuchung bei 17 Patienten mit nM in zwei Biopsien keinen pathologischen Befund, zweimal myopathische, dreimal neurogene allein und zehnmal myopathische und neurogene Charakteristika kombiniert. Bei einem Vergleichskollektiv von 14 Patienten mit myatrophischer Lateralsklerose waren myopathische Veränderungen nur einmal zu beobachten. Eine Erklärung dieser Befunde sehen BRODAL et al. (1953) in der unterschiedlichen Krankheitsdauer; sie beobachteten dementsprechend im Frühstadium der nM wesentlich geringer ausgeprägte degenerative Veränderungen als nach längerem Verlauf.

DRACHMANN et al. (1967) kommen zu dem Schluß, daß myopathische Veränderungen in chronisch denervierten Muskeln bei der nM und ähnlichen Erkrankungen nicht als Hinweis für einen unabhängigen myopathischen Prozeß gelten können, sondern eher als Denervationsfolge aufzufassen sind.

Die Muskelpräparate beider Schwestern weisen bereits im histologisch-histochemischen Bild durch vermehrte oxydative Enzymaktivität auf eine mitochondriale Myopathie mit selektivem Befall der Typ-1-Fasern hin (Abb. 8). In diesen ist, besonders bei M.E., der Gehalt an Neutralfett deutlich erhöht. Die Verteilung der Muskelfasern auf die beiden ATPase-Typen entspricht im ersten Fall (G.E.) mit rund 54:46 (%) noch gerade der Norm (bis zu 55% (DUBOWITZ und BROOKE, 1973)), hingegen besteht im zweiten Falle (M.E.) im gesamten Präparat eine Typ-1-Prädominanz von 72 bis zu 88%. Im Faszikel mit diesem Extremwert sind die Typ-1-Fasern mit einem Mittelwert von 96 μm signifikant dicker als die des Vergleichsareals mit 82,5 μm . Für den Typ 2 besteht eine entsprechende Tendenz (84 bzw. 79 μm), jedoch, wegen der Kleinheit der Stichprobe, keine Signifikanz. In beiden Präparaten bleibt die Größenrelation zwischen Typ-1- und Typ-2-Fasern eines Areals gewahrt. Sie weicht nur unwesentlich von Werten anderer Autoren für normale Muskeln ab (BROOKE und ENGEL, 1969, JENNEKENS et al., 1971). Hypertrophie eines Fasertyps auf Kosten des anderen läßt sich also für ein gegebenes Areal nicht erweisen.

Typ-1-Prädominanz, wie sie im zweiten Präparat vorliegt, kann als Ausdruck einer Typengruppierung im Verlauf de- und reinnervatorischer Prozesse gelten, spricht jedoch eher (DUBOWITZ und BROOKE, 1973), wie auch im vorliegenden Falle, für eine Myopathie, zumal zur Typengruppierung das Vorkommen homogener

Areale auch des anderen Fasertyps gefordert wird. Eine solche Anordnung des anderen Fasertyps liegt hier nicht vor.

Andererseits fanden DUBOWITZ und BROOKE (1973) Typ-1-Prädominanz in ca 50% der Biopsien von Patienten mit nM.

Geht man vom klinischen Syndrom der beiden Schwestern aus, so geben die myopathologischen Befunde an proximalen Muskeln jedenfalls keinen Hinweis auf eine neurogene Schädigung. Der Nachweis derartiger Veränderungen an den distalen Muskeln steht aus, da infolge der fortgeschrittenen Atrophie entsprechende bioptische Untersuchungen nicht durchzuführen waren. Aber auch hier sind bisher, was das Krankheitsbild der nM betrifft, keine selektiven Veränderungen der hier gefundenen Art mit Ausnahme der Typ-1-Prädominanz bei chronischer peripherer Neuropathie (s.o.) mitgeteilt worden.

2. Mitochondrienveränderungen im Skelettmuskel

In Übereinstimmung mit dem histochemischen Befund ergab die weitere elektronenmikroskopische Untersuchung auffällige mitochondriale Strukturanomalien, wie sie bisher vorwiegend bei myopathischen Prozessen und nur selten bei neuro-muskulären Erkrankungen gefunden wurden (DE RECONDO et al., 1966, SHAFIG et al., 1967, MAIR und THOME, 1972, GIMENO et al., 1973, MORGAN et al., 1973).

In Bezug auf die nM sind derartige Mitteilungen bisher nicht gemacht worden.

Die sehr heterogene Gruppe der Myopathien, bei der bisher elektronenmikroskopisch atypische Mitochondrien in der Skelettmuskulatur beobachtet wurden, deutet darauf hin, daß es sich um unspezifisch-pathologische Veränderun-

gen im Gefolge der verschiedenartigsten Grundleiden handelt. Erste myopathische Symptome können sowohl in der frühen Kindheit als auch im mittleren oder höheren Lebensalter manifest werden. Außer meist sporadischen Fällen wurde familiäres Vorkommen beschrieben (D'AGOSTINO et al., 1968, BUSCAINO et al., 1970, SPIRO et al., 1970, SALMON et al., 1971, MORGAN et al., 1973). Bemerkenswert ist, daß einerseits die pathologischen Veränderungen nicht nur in klinisch bereits offensichtlich erkrankten z.B. atrophischen Muskelgruppen nachzuweisen sind, sondern häufig auch ohne daß sich subjektive oder objektive Hinweise für den myopathischen Prozeß ergeben. (Hierin ähnlich sind die Untersuchungsbefunde unserer Patientinnen.) Andererseits besteht oft eine Diskrepanz zwischen subjektiven Beschwerden allgemein gesteigerter Ermüdbarkeit, proximaler Muskelschwäche, eventuell auffallenden Gangstörungen und der Geringfügigkeit sichtbarer, umschriebener Atrophien oder pathologischer elektromyographischer Befunde (NORRIS und PANNER, 1966, SHY et al., 1966, VAN WIJNGAARDEN et al., 1967, SCHELLENS und OSSENTJUK, 1969, ADACHI et al., 1973). Auch die histologische Routineuntersuchung des paraffineingebetteten Materials ergibt häufig Normalbefunde oder nur diskrete Veränderungen, die auf den myopathischen Prozeß hindeuten (NORRIS und PANNER, 1966, SHY et al., 1966, VAN WIJNGAARDEN et al., 1967, FISHER und DANOWSKI, 1969, SCHELLENS und OSSENTJUK, 1969, SCHUTTA und ARMITAGE, 1969, BENKE und SZENDRÖI, 1971, ADACHI et al., 1973, JULIEN et al., 1974). Erst durch weitere histochemische Methoden läßt sich dann mitunter eine auffällige Vermehrung oxidativer Enzymaktivität erkennen, die häufig subsarkolemmal akzentuiert ist. Dies weist aber lediglich, ohne daß mehr über deren Funktion und Struktur gesagt werden kann, auf die Verteilung der Mitochondrien innerhalb der Muskelfaser hin. Weitere Informationen sind durch elektronenmikroskopische

Untersuchungen zu erhalten. Dabei wurden Normabweichungen in der Anzahl, Verteilung, Größe und Form sowie der inneren Mitochondrienstruktur gefunden,

Häufig liegen nesterförmig, perinukleär akzentuierte Mitochondrienansammlungen im subsarkolemmalen Zytoplasma. Ihre Lokalisation entspricht den lichtmikroskopisch sichtbaren granulären Einlagerungen (Abb. 10a). Gleichzeitig können Glykogen- und Lipidgehalt dieser Fasern vermehrt sein. Neben großen, oft bizarr geformten Mitochondrien bis zu mehreren μm Länge werden auffällig kleine Miniaturformen beobachtet, die Ausdruck unspezifischer Regenerationsvorgänge sein sollen. Ferner sind atypische Mitochondrien auch im interfibrillären Bereich anzutreffen.

Für Myopathien, die besonders durch Mitochondrienveränderungen gekennzeichnet sind, wurde der Begriff der "mitochondrialen Myopathie" (FISHER und DANOWSKI, 1969, SPIRO et al., 1970, HUDGSON et al., 1972, SHIBASAKI et al., 1973) oder der "pleoconical" bzw. "megaconial myopathy" (SHY und GONATAS, 1964, SHY et al., 1966) eingeführt.

Nicht selten sind die histopathologischen Veränderungen wie auch bei den eigenen Beobachtungen vorwiegend auf Typ-1-Fasern begrenzt (PRICE et al., 1967, VAN WIJNGAARDEN, 1967, D'AGOSTINO et al., 1968, FISHER und DANOWSKI, 1969, SALMON et al., 1971, CASTAIGNE et al., 1972, SHIBASAKI et al., 1973).

Die Innenstruktur der atypisch geformten Mitochondrien ist oft dadurch auffällig, daß deren Cristae vermehrt, ungewöhnlich dicht gepackt und in parallelen, zirkulären oder Zick-Zack-Anordnungen verlaufen. Gelegentlich treten Mitochondrien vom tubulären Typ gehäuft auf oder anstelle normaler Cristae findet sich ein tubulovesikuläres Membransystem mit Vakuolenbildung oder

konzentrischen, membranartigen elektronendichten Konfigurationen (LUFT et al., 1962, HULSMANN et al., 1967, SLUGA et al., 1967, SCHUTTA und ARMITAGE, 1969, CHOU, 1969).

Abgesehen von einer diffusen Aufhellung der Mitochondrienmatrix ließen sich derartige Anomalien in den Eigenpräparaten nicht nachweisen.

Dahingegen waren intramitochondriale Einschlusskörper (EK) besonders augenfällig. Hierbei ließen sich deutlich drei Arten unterscheiden: 1. parakristalline, regelmäßig angeordnete EK (Abb. 11), 2. elektronendichte, runde, scharf begrenzte EK (Abb. 13) und 3. unscharf begrenzte, weniger elektronendichte runde EK, entsprechend quergetroffener pEK (Abb. 12).

Dies stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Fällen überein. Auffällig ist, daß trotz verschiedener myopathischer Grundprozesse die pEK völlig monomorph aufgebaut sind. Im einzelnen bestehen sie aus jeweils vier parallel angeordneten Lamellen, die bei stärkerer Vergrößerung einen granulären Aufbau zeigen. Je nach Schnittführung ergeben sich gitterförmig oder brettstapelartige Strukturen (Abb. 13). Die Größe der EK beläuft sich auf 350 - 400 Å Breite, während ihre Länge bis zu einigen µm betragen kann. Innerhalb eines kristallinen Raumes kommen meist in Gruppen von 3 - 6 derartig aufeinander gebaute Viererstapel vor. Als Entstehungsort kann, entsprechend ihrer Lokalisation, der intracristale Raum angesehen werden. Seit den Veröffentlichungen von ERNSTER (1959) sowie LUFT et al. (1962) gilt den pEK deshalb besonderes Interesse, weil sich hier möglicherweise Zusammenhänge zwischen Struktur- und Funktionsstörungen abzeichnen, die ^{für} das Verständnis der Pathogenese der Myopathien nicht ohne Bedeutung sind. Bekanntlich sind in der inneren Mitochondrienmembran die Enzyme der Atmungskette lokalisiert. Unter den Myopathien läßt sich nun diejenige Gruppe abgrenzen, bei der durch entsprechende biochemische Untersuchungen an

isolierten Mitochondrien Störungen der Koppelung der oxidativen Phosphorylierung nachgewiesen wurden. LUFT et al. (1962) sowie AFIFI et al. (1972) brachten dies mit der eindrucksvollen klinischen Symptomatik eines schweren Hypermetabolismus bei euthyreoter Schilddrüsenfunktion in Zusammenhang.

Es handelte sich um zwei Patienten, die von Kind an unter generalisierten Schweißausbrüchen, Gewichtsabnahme, Polydipsie und progressiver Muskelschwäche litten. Die GU-Rate war bei beiden auf extreme Werte bis zu +200 bzw. +300 % gesteigert. Biochemisch ließ sich im Muskelhomogenat eine partielle Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung nachweisen. Ursächlich nahmen die Autoren einen spontanen Defekt in der mitochondrialen Enzymorganisation an. Elektronenoptisch stellten sich Riesenmitochondrien ($1,9 \times 2,6 \mu\text{m}$) mit abnormer Anordnung der Cristae sowie homogenen und pEK dar. Bemerkenswert ist, daß die von LUFT et al. (1962) durchgeführten weiteren elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Epidermis und Uterusschleimhaut keine mitochondrialen Struktur anomalies ergaben. Dies scheint darauf hinzudeuten, daß es sich um eine isolierte Störung im Stoffwechsel der Muskelmitochondrien handelt.

GIMENO et al. (1973) z.B. untersuchten Atmung und Atmungskontrollen an isolierten Mitochondrien von fünf Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (hypertrophische Neuritis DEJERINE-SOTTAS, KUGELBERG WELANDER, Central Core Disease). In allen Fällen lagen Störungen sowohl der Atmungskontrolle als auch der oxidativen Phosphorylierung vor. Die Autoren weisen anhand dessen auf die Möglichkeit einer gemeinsamen pathogenetischen Ursache für eine Gruppe myopathischer und neuromuskulärer Erkrankungen hin.

Lichtmikroskopisch waren übereinstimmend mit den bei Myopathien gefundenen Veränderungen Einlagerungen

granulären Materials im perinukleären Sarkoplasma, Vermehrung oxidativer Enzymaktivitäten und elektronenmikroskopisch atypische Mitochondrien mit parakristallinen Einschußkörpern nachgewiesen worden.

ADACHI et al. (1973) stellten interessanterweise einen Fall von progressiver Ophthalmoplegie mit cerebellarer Ataxie dar, bei dem sie Mitochondrienanomalien und pEK nicht nur im Skelettmuskel (äußere Augenmuskeln und M. deltoides), sondern auch (trotz normaler histologischer Befunde) in den Purkinje- und Körnerzellen der Kleinhirnrinde (Biopsie) beobachteten. Ähnliche morphologische Befunde am ZNS sind bisher nicht bekannt geworden. Es mag dahingestellt sein, ob sich daraus die Berechtigung ergibt, pathogenetische Beziehungen zwischen Myopathien, Neuropathien und zentralen Degenerationsprozessen (der gestörte Mitochondrienstoffwechsel als gemeinsame Endstrecke einer übergeordneten neuronalen Dysfunktion?) zu vermuten. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Untersuchungen von GONATAS et al. (1967) hingewiesen, die über ein REFSUM-ähnliches Syndrom berichteten, das durch cerebellare Ataxie, Retinitis pigmentosa, periphere Neuropathie mit ausgeprägter Demyelinisierung und Myopathie gekennzeichnet war.

Im Muskel ließen sich elektronenmikroskopisch kristalline Mitochondrieneinschlüsse nachweisen.

Ähnliche Beobachtungen machten BIRNBERGER et al. (1973) anhand eines Falles von chronisch-progressiver Ophthalmoplegie mit atypischer Retinopathia pigmentosa, Innenohrschwerhörigkeit, cerebellarer Ataxie und AV-Block. Neben diskreten myopathischen Veränderungen fanden sie im M. biceps typische pEK.

Über eine familiäre Myopathie mit Tremor und Demenz, die sich im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt manifestiert, berichteten TORVIK et al. (1967). Auch hier waren intra-mitochondriale Einschußkörper im Skelettmuskel nachweisbar.

Die Mitochondrienveränderungen im Skelettmuskel sind somit wohl als unspezifisch-pathologischer Befund bei Myopathie oder chronischen peripheren Neuropathien mit breitgefächertem klinischem Spektrum aufzufassen. Da meist Muskelmitochondrien isoliert derartige Strukturanomalien zeigen, während Mitochondrien anderer Areale bei demselben Patienten (Haut, Schleimhaut, periphere Nerven, Gefäße) morphologisch unauffällig sind, weist das auf eine Funktionsstörung muskelspezifischer Mitochondrien hin. Dies bedeutet, daß unbekannte pathogenetische Mechanismen selektiv an der Muskelzelle zu einer Störung des Intermediärstoffwechsels führen. Da eine der wesentlichsten Mitochondrienfunktionen in der oxidativen Phosphorylierung besteht, wäre hier in Übereinstimmung mit biochemischen Untersuchungen ein Ausgangspunkt für weitere Überlegungen gegeben. Die Beobachtung, daß Störungen der Koppelung der oxidativen Phosphorylierung sowohl bei Myopathien als auch bei neuromuskulären Erkrankungen vorkommen, lenkte die Aufmerksamkeit auf die Frage nach der pathogenetischen Bedeutung der Innervationsstörungen im weitesten Sinne.

In diesem Zusammenhang sei an den Begriff "sick motoneurons" von MC COMAS et al. (1971) erinnert, die darauf hinweisen, daß Funktionsstörungen der Zelle nicht parallel mit neuropathologischen Veränderungen gehen müssen, die sich entweder nicht oder erst nach längerem Krankheitsverlauf einstellen. Inwieweit es sich aber um Funktionsanomalien der Vorderhornzelle selbst oder biochemische Störungen infolge insuffizienter Reinnervationsvorgänge im Muskel handelt, ist nicht bekannt.

Auf die Rolle der trophischen Funktion des peripheren Motoneurons für das Zustandekommen der (neurogenen) Typ-2-Faser-Atrophie weisen MENDELL und ENGEL (1971) hin. DRACHMANN (1967) lieferte durch experimentelle Untersuchungen am Kükenembryo eindrucksvolle Argumente dafür, daß dem Acetylcholin eine wesentliche Überträgerfunktion

trophischer Einflüsse vom motorischen Nerven auf den Muskel zukommt. Insofern erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß myopathische Veränderungen auch bei den vorliegenden Beobachtungen Folge einer (kongenitalen) Störung trophischer Funktionen des peripheren Motoneurons darstellen.

IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird über zwei Schwestern berichtet, die neben psychischen Auffälligkeiten eine bisher noch nicht beschriebene Symptomenkombination von neuraler Muskelatrophie, angeborener Katarakt, Hautveränderungen und Skeletdeformitäten aufweisen.

Die klinischen Befunde sowie die Ergebnisse der elektromyographischen Muskeluntersuchungen entsprechen unter Berücksichtigung der vielfältigen differentialdiagnostischen Möglichkeiten dem Bilde einer neuralen Muskelatrophie. Andererseits ergaben die Muskelbiopsien Struktur- und Funktionsanomalien der Muskelmitochondrien, wie sie bisher vor allem bei Muskeldystrophien und Myopathien im Rahmen anderer Grundleiden gesehen wurden.

Die Krankheit ist genetisch determiniert; als Vererbungsmodus kommt nur ein autosomal-rezessiver Erbgang in Frage.

Zusätzliche manifestationsfördernde Einflüsse exogener ätiologischer Faktoren infektiöser, allergischer oder toxischer Natur sind höchst unwahrscheinlich.

Die Pathogenese der klinischen Symptomatik ist vorerst noch ungeklärt. Viele Argumente, und zwar

- 1.) der rezessive Erbgang,
- 2.) die polyphäne Erscheinungsform des Krankheitsbildes (Kombination der Symptome),

- 3.) das in dieser Form und Ausprägung gerade bei metabolischen Störungen vorkommende elektromyographische Muster und
 - 4.) die elektronenmikroskopisch in der Muskulatur nachgewiesenen Mitochondrienveränderungen
- sprechen für eine zugrundeliegende Stoffwechselerkrankung auf dem Boden eines biochemisch noch nicht definierten Enzymdefektes.

Literaturverzeichnis

- ADACHI, M., J. TORII, B.W. VOLK, P. BRIET, A. WOLNITZ,
L. SCHNECK: Electron microscopic and enzyme histo-
chemical studies of cerebellum ocular and skeletal
muscles in chronic progressive ophthalmoplegia with
cerebellar ataxia
Acta Neuropath. (Berl.) 23, 300 (1973)
- AFIFI, A.K., M.Z.M. IBRAHIM, R.A. BERGMAN, N. ABU HAYDAR,
I. MIRE, N. BAHUTH, F. KAYLANI: Morphologic features
of hypermetabolic mitochondrial disease
J. Neurol. Sci. 15, 271 (1972)
- AMICK, L., H. LEMMI: Electromyographic studies in peroneal
muscular atrophy
Arch. Neurol. (Chic.) 9, 273 (1963)
- ANDERMANN, F., D.L. LLOYD-SMITH, H. MAVOR, G. MATHIESON:
Observations on hypertrophic neuropathy of Déjérine
and Sottas
Neurology (Minneap.) 10, 712 (1962)
- BECKER, P.: In: Humangenetik V/1, Stuttgart: Thieme 1966
- BEKENY, G.: Über das Neuromyositis-Syndrom
Dtsch. Z. Nervenheilk. 193, 324 (1968)
- BENKE, B., M. SZENDRÖI: Myopathy with mitochondrial
inclusions
Virchow Arch. Path. Anat. 9, 145 (1971)
- BIEMOND, A., W. BECK: Neural muscle atrophy with degene-
ration of the substantia nigra
Confin. Neurol. (Basel) 15, 142 (1955)
- BIEMOND, A.: Myopathia distalis juvenilis
In: E. KUHN Progressive Muskeldystrophie, Myotonie
Myasthenie
Berlin - Hamburg - New York: Springer 1966
- BIRNBERGER, K.L., A. WENDL, A. STRUPPLER, I. SCHINKO,
D. PONGRATZ: Ophthalmoplegia externa progressiva.
Eine klinische und morphologische Untersuchung
Z. Neurol. 205, 323 (1973)
- BLOM, S., K.E. HAGBARTH, P.O. LUNDBERG: Motor conduction
velocities in amyotrophic lateral sclerosis, poly-
radiculoneuritis and Charcot-Marie-Tooth's disease
Acta Neurol. Scand. 40, 6 (1964)

- BODECHTEL, G., A. SCHRADER: Die spinale und cerebellare hereditäre Ataxie
In: Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl., V/2, herausgegeben von v. BERGMANN, G., W. FREY, H. SCHWIEGK
Berlin: Springer 1953
- BOHLMANN, H.G., H. THIEDE, K. ROSENSTIEL, S. HERDEMERTEN, D. PANITZ, W. TACKMANN: A- β -Lipoproteinämie bei drei Geschwistern
Dtsch. Med. Wschr. 97, 892 (1972)
- BOHNENSTENGEL, G.: Werner Syndrom
Derm. Wschr. 147, 462 (1963)
- BRODAL, A., S. BÖYESEN, A.G. FRÖVIG: Progressive neuropathic (peroneal) muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth-disease)
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 70, 1 (1953)
- BROOKE, M.H., W.K. ENGEL: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 1. Adult male and female
Neurology (Minneapolis) 19, 221 (1969)
- BUSCAINO, G.A., P. De GIACOMO, L. MAZZARELLA: Two cases of so called "mitochondrial myopathy". Preliminary report
In: Proceedings International Congress on Muscle Diseases, Milan 1969
(ed. WALTON, J.N., N. CANAL, G. SCARLATO)
Internat. Congr. Ser. Nr. 199, 112 (1970)
Amsterdam: Excerpta medica
- CASTAIGNE, P., D. LAPLANE, M. FARDEAU, G. DORDAIN, A. AUTRET, L. HIRT: Myopathie avec anomalies mitochondriales localisees aux fibres de type I
Rev. Neurol. 126, 81 (1972)
- CENDROWSKI, W.: An abortive form of neural progressive muscle atrophy in two siblings
Pol. med. 3, 669 (1964)
- CHARCOT, J.M., P. MARIE: Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains
Rev. med. franç. 6, 97 (1886)
- CHOU, S.M.: "Megaconial" mitochondria observed in case of chronic polymyositis
Acta Neuropath. (Berl.) 12, 68 (1969)

- D'AGOSTINO, A.N., F.A. ZITER, M.L. RALLISON, P.E. BRAY:
Familial myopathy with abnormal muscle mitochondria
Arch. Neurol. (Chic.) 18, 388 (1968)
- DAYAN, A.D., G.S. GRAVESON, P.K. ROBINSON, M.A. WOODHOUSE:
Globular neuropathy
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31, 552 (1968)
- DE RECONDO, I., M. FARDEAU, I. LAPRESLE: Etude au
microscope électronique des lésions musculaires
d'atrophie neurogène par atteinte de la corne
antérieure
Rev. Neurol. (Paris) 114, 169 (1966)
- DICHGANS, J.: Congenitaler und früh erworbener Nystagmus
Habilitationsschrift Freiburg 1969
- DOENARO, S., M. BALAN, H. STANCO: Aspects électromyo-
graphiques particuliers dans le crétinisme endémique
Electromyography 5, 169 (1965)
- DORN, H., F. VOGEL: Krankheiten der Haut und ihrer An-
hangsgebilde
In: BECKER Humangenetik IV
Stuttgart: Thieme 1968
- DRACHMANN, D.B., S.R. MURPHY, M.P. NIGAM, I.R. HILLS:
"Myopathie" changes in chronically denervated
muscle
Arch. Neurol. (Chic.) 16, 14 (1967)
- DRECHSLER, B.: Elektromyographie
Berlin: Volk und Gesundheit 1964
- DUBOWITZ, V., M.H. BROOKE: Muscle biopsy: a modern
approach
London - Philadelphia - Toronto: W.B. Saunders
Comp. Ltd. 1973
- DUFOUR, R., M. JEQUIER, J.F. CUENDET, V. MICHELS:
Cataracte et oligophrénie
Bull. Soc. Franç. Ophthal. 67, 318 (1954)
- DYCK, P.J., E.H. LAMBERT: Lower motor and primary
sensory neuron disease with peroneal muscular
atrophy. I
Arch. Neurol. (Chic.) 18, 603 (1968)
- DYCK, P.J., E.H. LAMBERT, D.W. MULDER: Charcot-Marie-
Tooth-disease. Nerve conduction and clinical
studies of a large kinship
Neurology (Minneap.) 13, 1 (1963)

- ENGLAND, A.C., D. DENNY-BROWN: Severe sensory changes and trophic disorder in peroneal muscular atrophy (CHARCOT-MARIE-TOOTH-type)
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 67, 1 (1952)
- ERNSTER, L., D. IKKOS, R. LUFT: Enzymic activities of human skeletal muscle mitochondria: a tool in clinical metabolic research
Nature (Lond.) 184, 1851 (1959)
- FINKE, W., U. SPIEGELBERG, W. MÜLLER-BEISSENHIRTZ, J. FINKE: Werner-Syndrom mit neurologisch-psychiatrischer Symptomatik
Nervenarzt 143, 435 (1972)
- FISHER, E.R., T.S. DANOWSKI: Mitochondrial myopathy
Amer. J. Clin. Path. 51, 619 (1969)
- FRANCESCHETTI, A., F. BAMATTER: Augenkrankheiten im Kindesalter
In: Lehrbuch der Pädiatrie, herausgegeben von G. FANCONI und A. WALLGREN, 8. Aufl.
Basel - Stuttgart: Schwabe und Co. 1967
- FRIEDREICH, N.: Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge
Virchow Arch. Path. Anat. 26, 391 (1863)
Virchow Arch. Path. Anat. 26, 433 (1863)
Virchow Arch. Path. Anat. 27, 1 (1863)
- FRIEDREICH, N.: Über Ataxie mit Berücksichtigung der hereditären Formen
Virchow Arch. Path. Anat. 68, 145 (1876)
Virchow Arch. Path. Anat. 70, 140 (1877)
- GANZ, H.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Medizin von heute
Köln: Tropon 1967
- GIBBELS, E.: Probleme der Polyneuritiden und Polyneuropathien
Dtsch. Ärzteblatt 12, 770 (1973)
- GIBSON, R.: Peroneal muscular atrophy with mental defect and myopathy in siblings
Brit. Med. J. 1956/II, 128
- GIMENO, A., I.L. TRUEBA, M. BLANCO, M. GOSALVEZ: Mitochondrial functions in five cases of human neuromuscular disorders
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36, 806 (1973)

- GÖTZE, W.: Neurale Muskelatrophie und Heredoataxie als Erscheinungsformen einer einheitlichen Erkrankung (mit hochgradigen vegetativen Störungen und psychischen Veränderungen)
Arch. Psychiat. 113, 550 (1941)
- GONATAS, N.K., I. EVANGELISTA, J. MARTIN: A generalized disorder of nervous system, skeletal muscle and heart resembling Refsums's disease and Hurler's syndrome
Amer. J. Med. 42, 169 (1967)
- HAASE, G.R., G.M. SHY: Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy
Brain 83, 631 (1960)
- HATCH, F.F.: Progressive neuro-muscular atrophy (peroneal type of Charcot, Marie and Tooth); with report of three cases in a family without heredity
Boston Med. Surg. J. 172, 393 (1915)
- HED R., L. KIRSTEIN, C.L. LUNDMARK: Thyreotoxic myopathy
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21, 270 (1958)
- HEIDBREDER, E., H.C. HOPF: Sensibilitätsstörungen im Rahmen der anderen klinischen Symptome bei sporadischen Fällen von neuraler Muskelatrophie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 194, 167 (1968)
- HEYCK, H., G. LAUDAHN: Die progressiv-dystrophischen Myopathien
Berlin - Hamburg - New York: Springer 1969
- HÖKENDORF, H.: Datenverarbeitung elektromyographischer Befunde. Dargestellt am elektromyographischen Phänotypus der Myopathien
Inaugural-Dissertation, Essen 1971
- HOPF, H.C.: Acrodermatitis chronica atrophicans (HERXHEIMER) und Nervensystem
Berlin - Hamburg - New York: Springer 1966
- HOPF, H.C.: Kombination neurogener und myopathischer Merkmale im EMG und ihre klinische Einordnung
In: E. KUHN Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie
Symposium anlässlich der 125. Wiederkehr des Geburtstages von Wilhelm ERB
Berlin - Hamburg - New York: Springer 1966

- HOPF, H.C., F.K. PORT: Friedreichsche Ataxie mit Beteiligung der peripheren Nerven nach Art der neuralen Muskelatrophie (Myatrophische Ataxie) Dtsch. Z. Nervenheilk. 194, 1 (1968)
- HUDGSON, P., W.G. BRADLEY, M. JENKISON: Familial "mitochondrial" myopathy. A myopathy associated with disordered oxidative metabolism in muscle fibres J. Neurol. Sci. 16, 343 (1972)
- HULSMANN, W.C., J. BETHLEM, A.E.F.H. MEIJER, P. FLEURY, J.P.M. SCHELLEN: Myopathy with abnormal structure and function of muscle mitochondria J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 519 (1967)
- HUMBERSTONE, P.M.: Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth-disease Acta Neurol. Scand. 48, 176 (1972)
- IMBERCIADORI, E.: Rilievi clinici e citogenetici su di un ceppo familiare di atrofia muscolare progressiva neurale tipo Charcot-Marie Riv. Neurobiol. 10, 509 (1964)
- ITO, M.: Genetical studies on skin diseases V. Ichthyosis Tohoku J. Exp. Med. 53, 89 (1950)
- JABLONSKA, S.: Akrosklerodermie Brit. J. Derm. 74, 174 (1962)
- JAENSCH, P.A.: Einführung in die Augenheilkunde 5. Aufl., Stuttgart: Thieme 1966
- JANDA, V., P. KOZAK: Thrombangiitis obliterans elektromyografickem obraze Csl. Neurol. 25, 1 (1962)
zitiert nach Electromyography 3, 49 (1963)
- JENNEKENS, F.G.I., B.E. TOMLINSON, J.N. WALTON: The sizes of the two main histochemical fibre types in five limb muscles in man J. Neurol. Sci. 13, 281 (1971)
- JULIEN, J., C. VITAL, J.M. VALLAT, M. VALLAT, M. LE BLANC: Oculopharyngeal muscular dystrophy. A case with abdominal mitochondria and "fingerprint"-inclusions J. Neurol. Sci. 21, 165 (1974)
- KAESER, H.E.: Veränderungen der Leitgeschwindigkeit bei Neuropathien und Neuritiden Fortschr. Neurol. Psychiat. 33, 221 (1965)

- KERSCHENSTEINER, M., E. SCHENCK: Untersuchungen der Nervenleitung bei neuraler Muskelatrophie und Friedreich'scher Heredoataxie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 195, 166 (1969)
- KHALIFE, R.R., H. ZELLWEGER: Hereditary sensory neuropathy with spinal cord disease
Neurology (Minneap.) 13, 405 (1963)
- KIBLER, R.F., F.C. ROSE: Peripheral neuropathy in "collagen diseases". A case of scleroderma neuropathy
Brit. Med. J. 1, 1781 (1960)
- KNOTH, W., R. BAETHKE, L. HOFFMANN: Werner-Syndrom
Hautarzt 14, 145 (1963)
- KORTING, G.W., H. HOLZMANN: Die Sklerodermie und ihr nahestehende Bindegewebsprobleme
Stuttgart: Thieme 1967
- KRAUSE, F., K. SCHMIDT: Kombinationsformen der myotonischen Dystrophie und neuralen Muskelatrophie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 131, 43 (1953)
- KRÜCKE, W.: Histopathologie der Polyneuritis und Polyneuropathie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 180, 1 (1959)
- LAMBERT, E.H., D.W. MULDER: Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis
Proc. Mayo Clin. 32, 441 (1957)
- LAMBERT, E.H.: Neurophysiological techniques useful in the study of neuromuscular disorders
Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 38, 247 (1960)
- LENZ, W., F. LENZ: Grundlinien der Humangenetik
Zu Definition, Terminologie und Methoden
In: BECKER Humangenetik I/1 Stuttgart: Thieme 1968
- LICHTENSTEIN, H., A. KNORR: Über einige Fälle von fortschreitender Schwerhörigkeit bei hereditärer Ataxie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 114, 1 (1930)
- LUCAS, G.J., F.M. FORSTER: CHARCOT-MARIE-TOOTH disease with associated myopathy
Neurology (Minneap.) 12, 629 (1962)

- LUFT, R., D. IKKOS, G. PALMIERI, L. ERNSTER, B. AFZELIUS:
A case of severe hypermetabolism of nonthyreoid
origin with a defect in the maintenance of mito-
chondrial respiratory control: a correlated clini-
cal, biochemical and morphological study
J. Clin. Invest. 41, 1776 (1962)
- MAC KUSICK, V.A.: The X-chromosome of man
Amer. Inst. Biol. Sci. (Wash.) 1964
- MAIR, W.G.P., F.M.S. TOME: Atlas of the ultrastructure
of diseased human muscle
Edinburgh: Churchill Livingstone 1972
- MAMOLI, B., K. PATEISKY: Untersuchungen der Nervenleit-
geschwindigkeit bei hereditärer sensorischer Neuro-
pathie
Z. EEG-EMG 3, 167 (1972)
- MAVOR, H., I. LIBMAN: Motor nerve conduction velocity
measurement as a diagnostic tool
Neurology (Minneap.) 12, 733 (1962)
- MC COMAS, A.J., R.E. SICA, M.J. CAMPBELL: "Sick"
motoneurons. A unifying concept of muscle disease
Lancet 1971/I, 321
- MENDELL, J.R., W.K. ENGEL: The fine structure of type
II muscle fiber atrophy
Neurology (Minneap.) 21, 358 (1971)
- MITTELBACH, F., D.B. DRACHMANN:
Zitiert nach HEYCK, H., G. LAUDAHN: Die progressiv-
dystrophischen Myopathien
Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1969
- MOLLARET, P.: La maladie de Friedreich
Paris: Legrand 1929
- MONTANINI, R.: Acropathia ulcero-mutilante, amiotrofia
frustra tipo Charcot Marie e alessia in due gemelle
univitelline
Riv. Neurol. 28, 593 (1958)
- MORGAN, G., W. DE CHAIR BAKER, A.K. LETHLEAN, C.D.
SHOREY: Abnormal muscle mitochondria in three
patients with neuromuscular disease
In: Basic research in myology. Proc. IInd Int.
Congr. on muscle diseases, Part I, 517
Amsterdam: Excerpta medica
New York: American Elsevier Comp. Inc. 1973

- MUMENTHALER, M.: Myopathy in neuropathy
In: Proceedings International Congress on Muscle Diseases, Milan 1969
(ed. WALTON, J.N., N. CANAL, G. SCARLATO)
Intern. Congr. Ser. Nr. 199, 585 (1970)
Amsterdam: Excerpta medica
- MYRIANTHOPOULOS, N.C., J.K. SMITH: Amyotrophic lateral sclerosis with progressive dementia and with pathologic findings of the Creutzfeldt-Jakob syndrome
Neurology (Minneap.) 12, 603 (1962)
- MYRIANTHOPOULOS, N.C., M.H. LANE, D.H. SILBERBERG, B.L. VINCENT: Nerve conduction and other studies in families with Charcot-Marie-Tooth-disease
Brain 87, 589 (1964)
- NORRIS, F.H., B.J. PANNER: Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical and ultrastructural observations
Arch. Neurol. (Chic.) 14, 574 (1966)
- OFTEDAL, S.-J.: Motor nerve conduction velocity in Reifsums disease
8. Internat. Congress of Neurology Vienna 1965
- OH, S.J., J.H. HALSEY Jr.: Abnormality in nerve potentials in FRIEDREICH'S ataxia
Neurology 23, 52 (1973)
- PRICE, H.M., G.B. GORDON, T.L. MUNSAT, C.M. PEARSON: Myopathy with atypical mitochondria in type I skeletal muscle fibers. A histochemical and ultrastructural study
J. Neuropath. Exp. Neurol. 26, 475 (1967)
- RAYMOND, F.: Leçons sur les maladies du système nerveux
Paris: Doin 1900/01
- RICHTER, R.B.: Peripheral neuropathy and connective tissue disease
J. Neuropath. Exp. Neurol. 13, 168 (1954)
- ROSELLE, N., L. MAEX, H. ENGELS, T. VALVEKENS: Etude electromyographique d'un cas de toxoplasmose
Electromyography 5, 188 (1965)
- SACKNER, M.A.: Scleroderma
New York - London: Grune and Stratton 1966

- SALMON, M.A., M.M. ESIRI, N.B. RUDERMAN: Myopathic disorder associated with mitochondrial abnormalities, hyperglycaemia and hyperketonaemia
Lancet 1971/II, 290
- SCELLENS, J.P.M., E. OSSENTJUK: Mitochondrial ultrastructure with cristalloid inclusions in an unusual type of human myopathy
Virchow Arch. Abt. B. Zellpath. 4, 21 (1969)
- SCHULTZE, F.: Über die vererbbare neurale oder neurospinale Muskelatrophie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 112, 1 (1930)
- SCHUTTA, H.S., J.L. ARMITAGE: Thyreotoxic hypokalemic periodic paralysis
J. Neuropath. Exp. Neurol. 28, 321 (1969)
- SCHWARTZ, A.R.: Charcot-Marie-Tooth disease
Arch. Neurol. (Chic.) 2, 623 (1963)
- SHAFIG, S.A., A.T. MILHORAT, M.A. GORYCKI: Giant mitochondria in human muscle with inclusions
Arch. Neurol. (Chic.) 17, 666 (1967)
- SHIBASKI, H., T. SANTA, Y. KUROIWA: Late onset mitochondrial myopathy
J. Neurol. Sci. 18, 301 (1973)
- SHY, G.M., N.K. GONATAS: Human myopathy with giant abnormal mitochondria
Science 145, 493 (1964)
- SHY, G.M., N.K. GONATAS, M. PEREZ: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria I. Megaconial myopathy II. Pleoconial myopathy
Brain 89, 133 (1966)
- SIEMENS, H.W.: Vererbungsforschung in der Dermatologie
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 37, 160 (1930)
- SIMPSON, J.A.: Peripheral neuropathy
Proc. Roy. Soc. Med. 64, 291 (1971)
- SJÖGREN, T.: Klinische und erbbiologische Untersuchungen über die Heredoataxien
Acta Psychiat. (Kbh.) Suppl. 27, 1943
- SLUGA, E., F. SEITELBERGER, K. MOSER: Über eine progressive Myopathie mit Muskelphosphorylasemangel und Riesenmitochondrien
Wien. Klin. Wschr. 79, 917 (1967)

- SLUGA, E.: Neuropathologische Aspekte von Polyneuritiden und Polyneuropathien
Wien. Z. Nervenheilk. 27, 225 (1969)
- SOLLBERG, G.: Neurologische und elektrophysiologische Untersuchungen bei progressiver Sklerodermie und Morphea
Arch. Klin. Exp. Derm. 229, 2032 (1967)
- SPIRO, A.J., J.W. PRINEAS, C.L. MOORE: A new mitochondrial myopathy in a patient with salt craving
Arch. Neurol. (Chic.) 22, 259 (1970)
- STEINBRECHER, W.: Elektromyographie in Klinik und Praxis
Stuttgart: Thieme 1965
- STEINTHAL, M.: Zur Vererbung der neuralen progressiven Muskelatrophie
Arch. Rassenbiol. 21, 425 (1929)
- STENGEL-RUTKOWSKI, S.: Gonosomenmosaik XO/XXa bei einem Fall von Gonadendysgenese
Inaugural-Dissertation, Marburg 1970
- TACKMANN, W., S. HERDEMERTEN, J.M. SCHRÖDER: Neurologische Symptome bei A- β -Lipoproteinämie
In Vorbereitung
- TAYLOR, J.: Case of peroneal atrophy
Proc. Roy. Soc. Med. Neur. Sect. (1912)
- TORVIK, A., P. DIETRICHSON, H. SVAAR, P. HUDGSON: Myopathy with tremor and dementia: a metabolic disorder?
J. Neurol. Sci. 21, 181 (1974)
- TYRER, J.H., J.M. SUTHERLAND: The primary spinocerebellar atrophies and their associated defects, with a study of foot deformity
Brain 84, 289 (1961)
- VAN WIJNGAARDEN, G.K., J. BETHLEM, A.E.F.H. MEIJER, W.C. HÜLSMANN, C.A. VELTKAMP: Skeletal muscle disease with abnormal mitochondria
Brain 90, 577 (1967)
- WAGNER, A., W. ZETT: Zur Aussagefähigkeit der Elektromyographie in der Diagnostik der neuralen Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth)
Psychiat. Neurol. Med. Psychol. (Leipzig) 24, 128 (1972)

- WALTON, J.N.: Klassifikation der neuromuskulären Krankheiten
Nervenarzt 40, 232 (1969)
- YUDELL, A., P.J. DYCK, E.H. LAMBERT: A kinship with the ROUSSY-LEVY-syndrome: A clinical and electrophysiologic study
Arch. Neurol. 13, 432 (1965)
- ZINOLLI, L., G. CAPPONI: Relievi EMG in caso di reumatismo cronico primerio
Arch. Maragliano Pat. Clin. 14, 1617 (1958)
- ZÜLCH, K.J.: Über die Skleroneuropathie, die Mitbeteiligung der peripheren Nerven bei der allgemeinen progressiven Sklerodermie (Mit Versuch einer pathogenetischen Deutung)
Dtsch. Z. Nervenheilk. 179, 1 (1959)

Mein Dank gilt

Herrn Professor Dr. H. Solcher für die Überlassung
des Themas, die Leitung der Arbeit und für
die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. R. Heene für die Überlassung
der histologisch-histochemischen Befunde.

Herrn Dozent Dr. G. Spalke für die Überlassung der
elektronenmikroskopischen Befunde.

Herrn Dr. H. Hökendorf für die Überlassung der
elektromyographischen Befunde.

Herrn Dr. W. Tackmann für die Überlassung der
elektroneurographischen Befunde.

Herrn Professor Dr. A. Lütcke für die Überlassung
der röntgenologischen und elektroencephalo-
graphischen Befunde.

Lebenslauf

Am 1. November 1943 wurde ich, Dorothea Herold, geb. von Salisch, als erste Tochter des Dipl. Ing. Erdmann von Salisch und seiner Frau Irmgard, geb. Pforr in Luckenwalde geboren.

Die Volksschule besuchte ich vier Jahre lang in Flensburg. Den Besuch der Oberschule, 1954 in Flensburg begonnen, schloß ich 1963 mit Ablegung der Reifeprüfung an der Eleonorenschule in Darmstadt ab.

In Marburg absolvierte ich das Medizinstudium, das ich am 10.7.1969 mit Ablegung des Staatsexamens abschloß.

Nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit wurde mir am 1.12.1970 die Approbation erteilt.

Seit 1.2.1971 bin ich an der Universitäts-Nervenklinik Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Becker, Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dimroth, Dittrich, Dölle, Dorer, Drawert, Exner, Ganz, Gedigk, Graul, Grebe, Friederich, Hardewig, Hensel, Herrmann, Hettler, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Karlson, Klingenberg, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Nocke, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Sandén, Sauer, Schaumlöffel, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher, Wendt, Willenbockel, Witzel, Zilliken.

